

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA ASSOCIADO UFV-  
UFJF**

**Leonardo Barbosa de Almeida**

**Efeitos da reabilitação física intra-hospitalar com *versus* sem treinamento muscular  
inspiratório em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco  
hematopoiéticas**

Juiz de Fora

2020

**Leonardo Barbosa de Almeida**

**Efeitos da reabilitação física intra-hospitalar com *versus* sem treinamento muscular  
inspiratório em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco  
hematopoiéticas**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Educação Física. Área de concentração: Exercício e Esporte.

Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez – Orientador

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Fernandes Trevizan – Co-orientadora

Juiz de Fora

2020

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF,

com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Almeida, Leonardo Barbosa de.

Efeitos da reabilitação física intra-hospitalar com versus sem treinamento muscular inspiratório em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas / Leonardo Barbosa de Almeida. -- 2020.

209 f.

Orientador: Daniel Godoy Martinez

Coorientadora: Patrícia Fernandes

Trevizan

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Universidade Federal de Viçosa, Faculdade de Educação Física. Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2020.

1. Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. 2. Exercícios Respiratórios. 3. Reabilitação. I. Martinez, Daniel Godoy, orient. II. Trevizan, Patrícia Fernandes, coorient. III. Título.

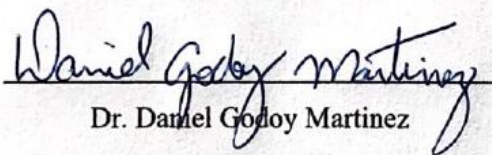
**Leonardo Barbosa de Almeida**

**Efeitos da reabilitação física intra-hospitalar com *versus* sem treinamento muscular  
inspiratório em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco  
hematopoiéticas**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Educação Física. Área de concentração: Exercício e Esporte.

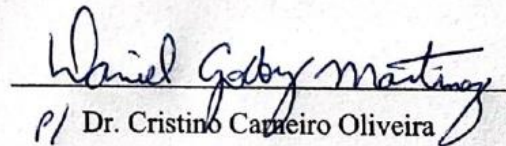
Aprovada em 05 de junho de 2020

**BANCA EXAMINADORA**

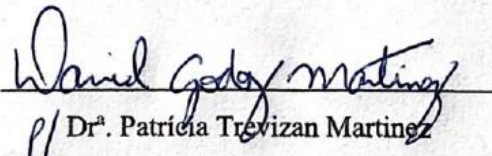
  
Dr. Daniel Godoy Martinez

Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

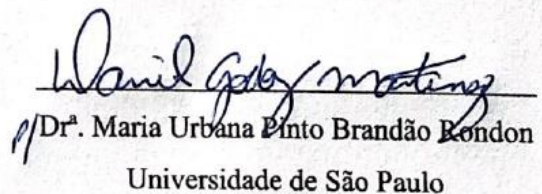
  
p/ Dr. Cristino Carneiro Oliveira

Universidade Federal de Juiz de Fora

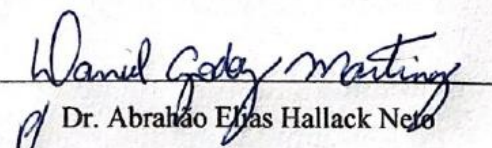
  
p/ Dr. Patricia Trevizan Martinez

Co-orientadora

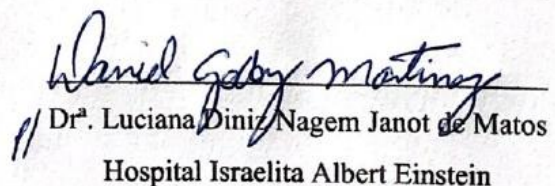
Universidade Federal de Juiz de Fora

  
p/ Dr. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon

Universidade de São Paulo

  
p/ Dr. Abraão Elias Hallack Neto

Universidade Federal de Juiz de Fora

  
p/ Dr. Luciana Diniz Nagem Janot de Matos

Hospital Israelita Albert Einstein

Dedico essa tese aos meus pais Adailton e Izabel, pelo amor incondicional que recebo todos os dias. Certamente, sem o apoio e suporte de vocês o caminho não seria tão suave. Essa tese, assim como tudo que tenho conquistado, dedico a vocês.

Dedico essa tese aos meus avós Sebastiana, Malvina e José, meus maiores exemplos de trabalho e dedicação à família. Obrigado por sempre me acolherem. Espero retribuir à altura todo o carinho que recebo de vocês.

Dedico essa tese aos meus queridos tios Eliza, Ademilson, Cleuza, Mauro, Elis, Fernando, Rodrigo, Elaine, Vera, Sérgio e Aldemir, por sempre estarem presentes e me apoiando. Espero que possamos continuar unidos, dividindo as tristezas e multiplicando as alegrias.

Dedico essa tese às minhas primas e irmãs Raylaine, Bruna, Ana Beatriz, Maria Eduarda e Isadora, pelo amor de irmãos que nutrimos uns pelos outros. Vocês me inspiram. Espero ser o melhor que eu puder para vocês.

Dedico essa tese às minhas afilhadas Ana Júlia e Helena, e ao meu sobrinho, Lorenzo, por me permitirem sonhar em vê-los crescendo e se tornando grandes seres humanos.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, meu norte e porto seguro. Agradeço por toda a proteção e amparo nos momentos de dificuldade, assim como pela orientação nos momentos de dúvida.

Ao orientador, Prof. Daniel, exemplo profissional de ética e de docência, pela parceria durante a execução desse trabalho. Obrigado pela confiança depositada, por tanta disponibilidade e apoio nos objetivos que tracei.

À co-orientadora, Prof<sup>a</sup>. Patrícia, pelo cuidado com todo o processo de doutoramento, propiciando além de crescimento científico e profissional, amadurecimento pessoal.

Ao Prof. Mateus, mentor do grupo de pesquisa, grande incentivador desse momento e do time de vôlei. Obrigado por mais uma vez contribuir com meu crescimento acadêmico e profissional, sempre com sabedoria e ética.

Aos amigos “Renais” Isabelle, Livia e Pedro Augusto, pela amizade contruída e por sempre me inspirarem a seguir o caminho da ética e do aperfeiçoamento dentro da pós-graduação e como professor.

Aos tantos parceiros de pesquisa do InCFEx e NARP, que possibilitaram grande crescimento acadêmico.

À Prof<sup>a</sup>. Carla e à fisioterapeuta Aline, precursoras no projeto de reabilitação física dos pacientes hospitalizados na UTMO.

Ao André, pelo companheirismo ao longo desses 4 anos, sempre me encorajando a seguir.

Aos amigos da vida, por entenderem as ausências e torcerem pelo sucesso do meu trabalho.

Aos amigos fisioterapeutas do Hospital Universitário – Unidade Santa Catarina, por me apoiarem na execução desse projeto.

Aos enfermeiros, técnicos de enfermagem, médicos, psicólogos, nutricionistas, dentistas, assistentes sociais, técnicos administrativos e funcionários da limpeza, os quais compõem a Equipe Multidisciplinar da UTMO, por sempre me apoiarem e me ajudarem na logística de coleta de dados desse trabalho.

Aos pacientes da Unidade de Hematologia e, especialmente, da UTMO, por aceitarem participar dessa pesquisa. Mais do que isso, por serem exemplos de vida, resiliência e por dividirem tantos momentos de emoção e aprendizado comigo. Serei eternamente grato a vocês.

Ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física e aos órgãos de fomento à pesquisa (CAPES, FAPEMIG e CNPq), pelo apoio financeiro para execução da pesquisa e participação em eventos.

## RESUMO

Pacientes hospitalizados para realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), também conhecido como transplante de medula óssea, cursam com alterações significativas da saúde global, sobretudo em função do imobilismo prolongado e quimioterapia de altas doses. Por isso, alterações da capacidade funcional e controle autonômico são observados nesses pacientes. A capacidade funcional é preditora de mortalidade nessa população, mas não é conhecida a associação entre essa variável e a qualidade de vida em pacientes submetidos ao TCTH. Sabe-se, ainda, que o controle autonômico de pacientes submetidos ao TCTH encontra-se prejudicado quando avaliado em fase intermediária e tardia pós-TCTH, mas não se sabe como se comporta o controle autonômico em fase aguda, mais precisamente durante a hospitalização para TCTH. Por fim, diversos estudos têm discutido os efeitos de diferentes tipos de reabilitação física. No entanto, ainda não são conhecidos os efeitos do treinamento muscular inspiratório (TMI) em pacientes hospitalizados submetidos ao TCTH, tampouco se essa modalidade de treinamento é viável e segura para essa população. Os objetivos foram: 1) avaliar a associação entre as alterações que ocorrem na capacidade funcional e qualidade de vida durante a hospitalização para o TCTH; 2) verificar o comportamento do controle autonômico durante a hospitalização para o TCTH; 3) revisar sistematicamente os efeitos do TMI sobre o controle autonômico; 4) avaliar a viabilidade e segurança da realização do TMI em pacientes hospitalizados submetidos ao TCTH; e 5) avaliar os efeitos do TMI sobre a saúde global de pacientes hospitalizados e submetidos ao TCTH. Para a presente tese foram desenvolvidos quatro estudos originais e um estudo de revisão sistemática: 1) o primeiro artigo avaliou a capacidade funcional (Teste do Degrau de 6 minutos) e a qualidade de vida (EORTC-QLQ-C30) de pacientes hospitalizados para o TCTH na admissão e na alta hospitalar. Em seguida, os pacientes foram separados em um grupo que melhorou a capacidade funcional e em outro grupo que manteve ou piorou a capacidade funcional. Assim, avaliou-se a qualidade de vida dos pacientes nos diferentes grupos; 2) no segundo artigo os pacientes hospitalizados para o TCTH foram acompanhados desde a admissão até a alta hospitalar, sendo avaliados quanto ao controle autonômico cardíaco por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Os pacientes foram avaliados, consecutivamente, no dia da admissão hospitalar, no um dia após o fim da quimioterapia, no primeiro dia de neutropenia, no dia de pega da enxertia e no dia da alta hospitalar; 3) para o terceiro artigo buscou-se na literatura artigos publicados com desenho de estudo de ensaio clínico controlado e randomizado, que tivessem avaliado o efeito do TMI no controle



autônomo de qualquer tipo de população. Assim, foi avaliada a qualidade dos estudos incluídos, bem como os efeitos do TMI sobre variáveis associadas ao sistema nervoso autônomo; 4) o quarto artigo avaliou a viabilidade e segurança da aplicação do TMI, baseado em critérios clínicos e laboratoriais, em pacientes hospitalizados para o TCTH. Para isso, medidas de recrutamento, atrito, aderência e número de eventos adversos que ocorreram em função do TMI foram mensurados; 5) no quinto artigo foram avaliados os efeitos do TMI, realizado durante a hospitalização para o TCTH, sobre variáveis respiratórias, cardiovasculares, musculoesqueléticas, funcionais, de qualidade de vida e de fadiga. Para isso, o grupo TMI foi comparado a um grupo controle submetido ao protocolo de reabilitação convencional sem o TMI. Os grupos foram avaliados na admissão e alta hospitalar. Como resultados, o artigo 1 mostrou que o aumento de pelo menos um degrau na alta hospitalar comparando-se com a admissão, o que reflete o aumento da capacidade funcional, está associado com melhor qualidade de vida global e melhor qualidade de vida relacionada aos sintomas apresentados. O artigo 2 mostrou que, precocemente, durante a hospitalização para o TCTH os pacientes apresentam redução do controle autonômico cardíaco, o que indica pior saúde cardiovascular. Esses resultados são suportados pela redução de medidas da VFC que representam o sistema nervoso parassimpático e aumento de medidas da VFC que refletem o sistema nervoso simpático. Adicionalmente, foi possível verificar que essa piora do controle autonômico cardíaco ocorre, principalmente, após a quimioterapia e no início da neutropenia. Os resultados do artigo 3 mostraram que quatro artigos com desenho de estudo adequado avaliaram os efeitos do TMI sobre o controle autonômico, principalmente de doentes cardiovasculares. Desses, em três o TMI melhorou o controle autonômico dos pacientes, avaliados por meio da VFC e dos níveis plasmáticos de noradrenalina. O artigo 4 demonstrou que a aplicação do TMI baseado em critérios clínicos e laboratoriais é viável e seguro, mostrando altos valores de recrutamento e aderência, assim como baixos valores de atrito e de número de eventos adversos relacionados ao TMI. O artigo 5 mostrou que o TMI, quando realizado durante a hospitalização para o TCTH, tem efeitos benéficos sobre a força muscular inspiratória, sobre a pressão arterial sistólica e diastólica, sobre a fadiga e, aparentemente, também sobre a capacidade funcional. Como conclusões, a melhora da capacidade funcional durante a hospitalização para o TCTH tem impacto positivo na percepção dos pacientes sobre sua qualidade de vida. Ademais, a avaliação do controle autonômico cardíaco durante a hospitalização para o TCTH mostrou que os pacientes são prejudicados em relação à saúde cardiovascular a partir do fim da quimioterapia e início da neutropenia. No que concerne os efeitos do TMI, é importante ressaltar que embora a maioria dos estudos revisados aponte para melhora do controle autonômico com essa

modalidade de treinamento, pacientes hospitalizados para o TCTH não apresentaram benefícios em relação a essa medida. Entretanto, o TMI é considerado seguro e viável para essa população, promovendo efeitos benéficos em relação à força muscular inspiratória, pressão arterial e fadiga.

Palavras-chave: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. Reabilitação. Exercícios Respiratórios. Desempenho Físico Funcional. Fadiga. Qualidade de Vida. Sistema Nervoso Autônomo. Cardiotoxicidade.

## ABSTRACT

Hospitalized patients for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), also known as bone marrow transplantation, present significant alterations in global health, especially due to prolonged immobility and high-dose chemotherapy. Therefore, alterations in functional capacity and autonomic control are observed in these patients. Functional capacity is a predictor of mortality in this population, but the association between this variable and the self-perceived quality of life in patients undergoing HSCT is not known. Furthermore, it is known that autonomic control in patients undergoing HSCT is impaired when evaluated in the intermediate and late post-HSCT phases, but it is not known the time course of autonomic control profile in the acute phase, more precisely during hospitalization for HSCT. Finally, several studies have discussed the effects of different types of physical rehabilitation. However, the effects of inspiratory muscle training (IMT) in hospitalized patients undergoing HSCT are not yet known, nor whether this training modality is feasible and safe for this population. The objectives were: 1) to evaluate the association between changes in functional capacity and quality of life during hospitalization for HSCT; 2) to verify the time course of autonomic control during hospitalization for HSCT; 3) to systematically review the effects of IMT on autonomic control; 4) to assess the feasibility and safety of performing IMT in hospitalized patients undergoing HSCT; 5) to evaluate the effects of IMT on the global health of hospitalized patients undergoing HSCT. For this thesis, four original studies and a systematic review study were developed: 1) the first article assessed the functional capacity (6-Minute Step test) and the quality of life (EORTC-QLQ-C30) of hospitalized patients for HSCT in the admission and hospital discharge. Then, patients were allocated into a group that improved functional capacity and another group that maintained or worsened functional capacity. Thus, the quality of life of patients in different groups was assessed; 2) in the second article, hospitalized patients for HSCT were followed from admission to hospital discharge and had their autonomic control evaluated through heart rate variability (HRV). Patients were evaluated consecutively on the day of hospital admission, on the day following the end of chemotherapy, on the first day of neutropenia, on the day of grafting bone marrow, and on the day of hospital discharge; 3) for the third article, it was searched the literature for published articles with a study design of a controlled and randomized clinical trial that had evaluated the effect of IMT on autonomic control of any type of population. Thus, the quality of the included studies was evaluated, as well as the effect of IMT on variables related to the autonomic nervous system; 4) the fourth article evaluated the feasibility and safety of IMT in patients undergoing HSCT, which was applied based on clinical

and laboratory criteria. Measures of recruitment, attrition, adherence and number of adverse events that occurred due to IMT were evaluated; 5) in the fifth article the effects of IMT, which was applied during hospitalization for HSCT, on respiratory, cardiovascular, musculoskeletal, functional, quality of life, and fatigue variables were assessed. For this study, the IMT group was compared to a control group, which performed a conventional rehabilitation protocol, without IMT. Patients were evaluated on admission and hospital discharge, being rehabilitated with IMT throughout the hospitalization. As results, the article 1 showed that the increase of at least one step in hospital discharge compared to admission, reflecting the increase in functional capacity, is associated with the better overall quality of life and better quality of life-related to the symptoms. Article 2 showed that, early, during hospitalization for HSCT, patients have reduced cardiac autonomic control, suggesting worse cardiovascular health. These results were supported by the reduction in HRV measurements that reflects the parasympathetic nervous system and the increase in HRV measurements that reflects the sympathetic nervous system. Additionally, it was possible to verify that this worsening of cardiac autonomic control occurs, mainly, after chemotherapy and at the beginning of neutropenia. The results of article 3 showed that four articles with an adequate study design evaluated the effects of IMT on autonomic control, especially in cardiovascular patients. Among those articles, three indicated that IMT improved autonomic control assessed by HRV and plasma norepinephrine levels. Article 4 demonstrated that the application of IMT based on clinical and laboratory criteria is feasible and safe, showing high recruitment and adherence values, as well as low attrition and number of adverse events related to IMT. Article 5 showed that IMT, when performed during hospitalization for HSCT, has beneficial effects on inspiratory muscle strength, on systolic and diastolic blood pressure, on fatigue, and, apparently, on functional capacity. In conclusion., initially, it is important to note that the improvement in functional capacity during hospitalization for HSCT has an impact on patients' perception of their quality of life. In addition, the assessment of cardiac autonomic control during hospitalization for HSCT showed that patients had worsening of cardiovascular health, especially after chemotherapy and at the beginning of neutropenia. Regarding the effects of IMT, it is important to note that although most of the reviewed studies point to an improvement in autonomic control with this training modality, hospitalized patients for HSCT did not show benefits in relation to this measure. However, IMT is considered safe and feasible for this population, promoting beneficial effects in relation to inspiratory muscle strength, blood pressure, and fatigue.

Keywords: Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Rehabilitation. Breathing Exercises. Functional Physical Performance. Fatigue. Quality of Life. Autonomic Nervous System. Cardiotoxicity.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	-	Modelo teórico dos mecanismos envolvidos na redução da tolerância ao exercício físico.....	42
Figura 2	-	Avaliação da força muscular de MMII por meio do teste de sentar e levantar.....	64
Figura 3	-	Avaliação da força muscular de MMSS por meio do teste de preensão de mão.....	65
Figura 4	-	Avaliação da força muscular respiratória por meio da manovacuometria.....	66
Figura 5	-	Avaliação da capacidade funcional por meio do Teste de Degrau de 6 minutos.....	67
Figura 6	-	Avaliação da funcionalidade por meio do <i>Timed Up and Go test</i> .....	68
Figura 7	-	Avaliação da pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio.....	69
Figura 8	-	Coleta dos intervalos entre os iRR.....	70
Figura 9	-	Rotina para análise controle autonômico cardíaco.....	71
Figura 10	-	Avaliação do perfil do controle autonômico cardíaco ao longo da internação hospitalar .....	72
Figura 11	-	Parâmetros clínicos e hematológicos para indicação dos protocolos de intervenção.....	73
Figura 12	-	Exercícios realizados durante aquecimento do protocolo de reabilitação convencional.....	74
Figura 13	-	Exercício aeróbico do protocolo de reabilitação convencional e realizado em cicloergômetro de membros inferiores.....	75
Figura 14	-	Exercícios realizados durante desaquecimento do protocolo de reabilitação convencional.....	75
Figura 15	-	Treinamento muscular inspiratório realizado com incentivador inspiratório.....	77
Figura 16	-	Protocolo experimental do estudo.....	78

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Cardiotoxicidade dos principais quimioterápicos utilizados previamente e/ou durante o TCTH.....	36
Quadro 2 -	Características dos estudos que aplicaram a reabilitação baseada em exercícios físicos antes, durante e após o TCTH.....	47

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA	<i>Aplasic Anemia</i>
ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
ADL	<i>Basic activity of daily living</i>
AMI	<i>Acute Myocardial Infarction</i>
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
ANS	<i>Autonomic nervous system</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AVD	Atividade de vida diária
BMI	<i>Body mass index</i>
BMTU	<i>Bone Marrow Transplantation Unit</i>
BP	<i>Blood pressure</i>
CBV	<i>Carmustine, etoposide, cyclophosphamide</i>
CON	Grupo Controle ou Control group
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
DAC	Doença Arterial Coronariana
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DFC	<i>Decreased Functional Capacity group</i>
DP	Desvio padrão
E	Estatura
EBMT	<i>Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation</i>
ECCR	Ensaio clínico controlado e randomizado
ECG	Eletrocardiograma
EORTC-QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FACT-F	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue</i>
FC	Frequência cardíaca
FEV1	<i>Forced expiratory volum in the first second</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
G-CSF	Fator estimulador de colônia de granulócitos



HF	<i>High frequency</i>
HRV	<i>Heart rate variability</i>
HSCT	<i>Hematopoietic stem cell transplantation</i>
IC	Insuficiência cardíaca
IFC	<i>Increased Functional Capacity group</i>
IMC	Índice de massa corporal
IMT	<i>Inspiratory muscle training</i>
iRR	Intervalo entre batimentos cardíacos
KPS	<i>Karnofsky performance status</i>
LEAC	<i>Lomustine, etoposide, cytarabine, cyclophosphamide</i>
LF	<i>Low frequency</i>
LH	Linfoma Hodgkin
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
LVEF	<i>Left ventricular ejection fraction</i>
MC	Massa corporal
MEP	<i>Maximal expiratory pressure</i>
MIP	<i>Maximal inspiratory pressure</i>
MM	Mieloma Múltiplo
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
MNN	Duração média dos intervalos RR normais
MMRC	<i>Modified Medical Research Council</i>
O <sub>2</sub>	Oxigênio
P <sub>Imáx</sub>	Pressão inspiratória máxima
P <sub>Emáx</sub>	Pressão expiratória máxima
Pl	Plaquetas
pNN50	Número de vezes que iNN sucessivos apresentam diferença de duração superior a 50 ms dividido pelo número de batimentos
PT	Potência total
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses</i>

PSE	Percepção subjetiva de esforço
QOL	<i>Quality of life</i>
RM	Repetição máxima
RMSSD	Raiz média quadrática dos batimentos cardíacos sucessivos
SD	<i>Standard deviation</i>
SDNN	Desvio padrão dos intervalos RR normais
SMD	Síndrome Mielodisplásica
SMP	Síndrome Mieloproliferativa
SNA	Sistema nervoso autônomo
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxigênio
TC6M	Teste de Caminhada de 6 minutos
TCPE	Teste cardiopulmonar de exercício
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TD6	Teste do Degrau de 6 minutos
TMI	Treinamento muscular inspiratório
TUG	<i>Timed Up and Go test</i>
UTMO	Unidade de Transplante de Medula Óssea
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
6MS	<i>6-Minute Step test</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
1.1	TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS.....	19
1.2	CONDIÇÕES RESPIRATÓRIAS ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH.....	22
1.3	CONDIÇÕES MÚSCULOESQUELÉTICAS ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH	26
1.4	CONDIÇÕES CARDÍACAS ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH.....	30
1.5	SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH.....	39
1.6	TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO FÍSICO ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH.....	41
1.7	EFEITOS DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE REABILITAÇÃO BASEADA EM EXERCÍCIOS FÍSICOS ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH.....	45
1.8	TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO.....	58
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	60
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	60
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	60
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	61
3.1	DESENHO DE ESTUDO.....	61
3.2	AMOSTRA.....	61
3.3	PROCEDIMENTOS.....	61
3.3.1	Entrevista.....	62
3.3.2	Avaliação da viabilidade e segurança do estudo.....	62
3.3.3	Avaliação da qualidade de vida.....	62
3.3.4	Avaliação da fadiga.....	63
3.3.5	Avaliação antropométrica.....	63
3.3.6	Avaliação de variáveis hematológicas, sintomas clínicos, duração da neutropenia e duração da internação hospitalar.....	63
3.3.7	Avaliação da força muscular periférica.....	63
3.3.8	Avaliação da força muscular respiratória.....	65
3.3.9	Avaliação da capacidade funcional .....	66
3.3.10	Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca.....	68
3.3.11	Avaliação da frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio.....	69
3.3.12	Avaliação do controle autonômico cardíaco.....	69
3.3.13	Avaliação do perfil do controle autonômico cardíaco durante a internação para TCTH.....	72

<b>3.2.14</b>	<b>Protocolo de reabilitação física convencional.....</b>	<b>72</b>
<b>3.3.15</b>	<b>Protocolo de treinamento muscular inspiratório.....</b>	<b>76</b>
<b>3.3.16</b>	<b>Protocolo experimental.....</b>	<b>77</b>
<b>3.3.17</b>	<b>Análise estatística.....</b>	<b>78</b>
<b>4</b>	<b>ARTIGO 1.....</b>	<b>79</b>
<b>5</b>	<b>ARTIGO 2.....</b>	<b>96</b>
<b>6</b>	<b>ARTIGO 3.....</b>	<b>110</b>
<b>7</b>	<b>ARTIGO 4.....</b>	<b>128</b>
<b>8</b>	<b>ARTIGO 5.....</b>	<b>152</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO GERAL DA TESE.....</b>	<b>171</b>
<b>10</b>	<b>PRODUÇÃO DA TESE.....</b>	<b>172</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>174</b>
	<b>APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido.....</b>	<b>192</b>
	<b>APÊNDICE B - Anamnese.....</b>	<b>196</b>
	<b>ANEXO A - Questionário de Baecke.....</b>	<b>200</b>
	<b>ANEXO B - EORTC-QLQ-C30.....</b>	<b>202</b>
	<b>ANEXO C - FACT-F.....</b>	<b>206</b>
	<b>ANEXO D - Escala de Borg modificada.....</b>	<b>209</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Nesta seção será abordada a revisão de literatura sobre os principais temas abordados na tese.

### 1.1. TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou transplante de medula óssea, mais comumente conhecido, trata-se da infusão de células-tronco pluripotentes em indivíduos com indicações específicas, como doenças malignas e doenças caracterizadas por imunodeficiência, assim como pode ser abordagem de engenharia celular para o tratamento de tumores sólidos, hemoglobinopatias, doenças auto-imunes, doenças histocíticas, desordens do metabolismo e outras doenças não-malignas (DE LA MORENA, 2011). Entre os tipos de TCTH destacam-se o alogênico e o autólogo. O TCTH alogênico é realizado em indivíduo que realizou condicionamento mieloablativo ou não-mieloablativo (quimioterapia e/ou radioterapia) e recebeu células-tronco de doador aparentado ou não aparentado a fim de criar nova medula óssea. Por outro lado, o TCTH autólogo é realizado em indivíduo que realizou condicionamento mieloablativo e que recebe as próprias células-tronco, previamente coletadas, a fim de restaurar o funcionamento da medula óssea (COPELAN, 2006). São realizados entre 50 a 70 mil TCTHs ao ano em todo o mundo (DE LA MORENA, 2011; GRATWOHL, 2015).

Historicamente, o TCTH começou a ser difundido há, aproximadamente, cinco décadas. Antes da aplicação em humanos, estudos realizados em roedores mostravam que era possível aumentar a sobrevivência dos animais que realizavam radioterapia seguida de transplante de medula óssea. Em humanos, em 1959, Thomas ED relatou a realização de transplante alogênico, cujo doador foi o irmão gêmeo, em paciente com leucemia em estágio terminal. Após isso, outras tentativas foram realizadas em sujeitos que foram tratados com irradiação total do corpo e em pacientes leucêmicos. No entanto, os pacientes apresentavam remissão da doença de base durante cinco a nove meses e iam a óbito em função da recidiva da doença, de infecções oportunistas e da ocorrência da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Foram realizados 203 TCTHs até o ano de 1969 e verificou-se grande dificuldade em alcançar a enxertia e aumentar a sobrevivência (apenas três pacientes transplantados por imunodeficiência sobreviveram). A década de 70 foi marcada pela intensificação de pesquisas sobre o TCTH, o que fez aumentar, exponencialmente, o número de TCTHs realizados ao redor do mundo a partir da década de 80. Além disso, nesse período foi observada a criação do cadastro do banco

de dados de medula óssea, o uso do sangue periférico para a coleta de células-tronco hematopoiéticas, assim como a melhoria na depleção de células T para redução do impacto da DECH (COPELAN, 2006).

Estudo retrospectivo publicado em 2015 avaliou todos os TCTHs realizados e cadastrados no *Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation* (WBMT) entre 1957 e 2012. Nesse estudo, foram verificados mais de 950 mil transplantes e os dados apresentados indicaram que existem, no mundo, 1516 centros transplantadores em 75 países (GRATWOHL, 2015). Recentemente, dados publicados dos TCTHs realizados nos Estados Unidos mostraram que de 19733 TCTHs, 64% eram autólogos e 36% alogênicos. A maior parte dos transplantes autólogos tinha como indicação o Mieloma Múltiplo (7760 casos), Linfoma Não-Hodgkin (3529 casos) e Linfoma Hodgkin (1021 casos). Já os alogênicos, apresentavam indicação, em sua maioria, por Leucemia Mielóide Aguda (2935 casos) e Leucemia Linfóide Aguda (995 casos) (D'SOUZA, 2017). No Brasil, dados do Registro Brasileiro de Transplantes do ano de 2018 mostraram que foram realizados 3091 TCTHs, dos quais 1852 foram autólogos e 1239 alogênicos. É importante ressaltar que o Estado de São Paulo realizou quase metade dos transplantes realizados no Brasil (1531 TCTHs), sendo que Minas Gerais apresentou-se em 3º lugar na lista de estados transplantadores, realizando 341 TCTHs em 2018 (REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES, 2018).

O TCTH, inicialmente, foi relatado como meio de aumentar a sobrevivência de indivíduos submetidos a tratamentos que prejudicavam o funcionamento da medula óssea (mieloablativos), por meio de irradiação total do corpo e/ou de quimioterapia. No entanto, observou-se que o TCTH alogênico é capaz de curar algumas doenças malignas, como a Leucemia Mielóide Aguda. O tratamento das doenças malignas é realizado por meio da radioterapia e/ou quimioterapia, objetivando interromper o ciclo de divisão rápida das células neoplásicas. No entanto, algumas células leucêmicas podem ter sido originadas das células-tronco e, considerando que as células-tronco (normais e malignas) são quiescentes, ou seja, capazes de resistir à terapia, resistindo à indução de apoptose e excretando as drogas tóxicas, entende-se que somente o tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia não são capazes de curar a doença. Assim, o TCTH alogênico tem mostrado eficiência na cura de algumas doenças neoplásicas, pois as células do doador, imunologicamente ativas, são capazes de atacar as células neoplásicas do receptor, sobretudo após o condicionamento com quimioterapia e/ou radioterapia. O condicionamento é capaz de induzir apoptose em grande parte das células malignas e as células imunologicamente ativas do doador, em contato com material genético

das células malignas, geram antígenos contra essas células. Em suma, o sistema imune do doador é capaz de atacar e matar a doença neoplásica (DE LA MORENA, 2011).

Contudo, a realização do TCTH alogênico inicia algumas reações imunes relacionadas à compatibilidade entre o doador e o paciente receptor, cuja gravidade depende do grau de histocompatibilidade. Ou seja, quanto menor a histocompatibilidade, maior a gravidade das reações imunes observadas. Como consequência, após o TCTH as células T remanescentes do receptor reconhecem antígenos do doador como corpo estranho e podem rejeitar a medula óssea doada. Por outro lado, as células T do doador também podem reconhecer antígenos de tecidos do receptor e causar a DECH e os efeitos positivos do enxerto contra o tumor. Para o controle da DECH, atualmente, tem avançado o tratamento com terapia imunossupressora (DE LA MORENA, 2011).

Alguns aspectos práticos do TCTH merecem destaque. Antes da realização do TCTH, as células-tronco podem ser coletadas por aspiração da crista ilíaca, cujo método é considerado seguro, mas que gera desconfortos algícos nos doadores, que apresentam resolução em, aproximadamente, duas semanas. Além disso, as células podem ser coletadas por meio do sangue periférico, considerado método eficaz. Para essa coleta o indivíduo deve receber a medicação G-CSF (fator estimulador de colônia de granulócitos). O G-CSF aumenta a liberação de proteases, que são enzimas que degradam as proteínas que ancoram as células-tronco na medula óssea e, juntamente com mecanismos independentes das proteases, permitem a circulação das células-tronco no sangue periférico. É importante ressaltar que o uso de células-tronco coletadas em sangues periféricos para o TCTH alogênico não são preferíveis, pois esse sangue é rico em linfócitos, tornando a DECH mais frequente (DE LA MORENA, 2011).

Previamente ao TCTH, os pacientes recebem o condicionamento, que pode ser por radioterapia e/ou quimioterapia. A radioterapia (irradiação total do corpo) é mieloablativa, imunossupressora e é capaz de atingir locais que a quimioterapia não alcança. Porém, esse tipo de tratamento tem sido menos utilizado atualmente, pois esquemas quimioterápicos mostraram melhores efeitos e menores taxas de mortalidade nos pacientes. Além da radioterapia, usualmente, realiza-se o condicionamento mieloablativo, que objetiva erradicar a doença neoplásica e induzir imunossupressão para permitir a enxertia, assim como aumentar a resposta imune contra o tumor. Realiza-se, também, o regime de condicionamento de intensidade reduzida. Esse tipo de condicionamento tem sido preferível em indivíduos com idades avançadas e comorbidades associadas. Isso porque o condicionamento de intensidade reduzida gera efeitos tóxicos mínimos (menor neutropenia, menor plaquetopenia) (DE LA MORENA, 2011).

O TCTH tem sido amplamente estudado e realizado, pois esse procedimento resulta em maior chance de cura e de remissão das doenças. De fato, o TCTH tem aumentado a sobrevida dos pacientes e estima-se que a sobrevivência aumentará 2,5 vezes em 2020 e 5 vezes em 2030 (MAJHAIL, 2013). A probabilidade global de sobrevida em cinco anos de pacientes transplantados é de 70%, variando entre 63-80% (ZAHID, 2017). Nos EUA, recentemente, mostrou-se mortalidade nos primeiros 100 dias pós-TCTH de 2,1% e 10,6% em pacientes submetidos ao TCTH autólogo e alogênico, respectivamente. As principais causas avaliadas foram recidivas da doença, infecções, DECH e falência de órgãos. No entanto, além da mortalidade relacionada à doença de base, o TCTH gera morbidades e mortalidade, em função de seus efeitos tóxicos. Após o TCTH autólogo, menos de 2% dos pacientes morrem por responsabilidade do procedimento, enquanto que no TCTH alogênico, menos de 10% dos pacientes vão a óbito, a depender da doença de base. No câncer avançado, observa-se mortalidade relacionada ao TCTH alogênico em 40% dos casos (D'SOUZA, 2017; ZAHID, 2017).

O aumento da morbidade e mortalidade relacionado à realização do TCTH pode ser explicado pela condição de saúde global apresentada pelo paciente previamente à hospitalização; redução do nível de atividade física e prolongado imobilismo durante a hospitalização para o TCTH; toxicidade do regime de condicionamento (quimioterapia de altas doses). Esses fatores afetam os sistemas orgânicos, como o sistema respiratório, musculoesquelético, cardíaco e autonômico, colocando o paciente em pobre condição de saúde global. A seguir, então, serão abordadas as alterações sistêmicas dos pacientes a fim de elucidar os diversos prejuízos à saúde que essa população apresenta.

## 1.2. CONDIÇÕES RESPIRATÓRIAS ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH

Os pacientes com doenças hematológicas malignas e não-malignas submetidos ao TCTH, usualmente, cursam com complicações respiratórias infecciosas e/ou não-infecciosas (CRAWFORD, 1992; LINK, 1986; MANCUZO, 2011; PARIMON, 2005; PRINCE, 1989; ROYCHOWDHURY, 2005). Na literatura, observa-se que o cuidado com o sistema ventilatório é de suma importância, haja vista que 30 a 70% dos pacientes submetidos ao TCTH podem apresentar complicações pulmonares (ROYCHOWDHURY, 2005). Mais que isso, os pacientes que apresentam algum tipo de agravo relacionado ao sistema ventilatório pós-TCTH tem maior risco de apresentar como desfecho o óbito (CRAWFORD, 1992; GHALIE, 1996; MANCUZO, 2011; ROYCHOWDHURY, 2005).



De fato, diversos estudos avaliaram, por meio de biópsia, os pulmões de pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas (ROYCHOWDHURY, 2005; SHORTES, 1988; SNYDER, 1990). Com isso, observou-se que a maior causa de morte realmente está relacionada a complicações pulmonares (insuficiência respiratória aguda, associada ou não à septicemia). No entanto, mesmo aqueles pacientes que faleceram por outros motivos (falência múltipla de órgãos relacionada ao diagnóstico, sepse, doença cardíaca) apresentavam algum tipo de complicação pulmonar. Entre os mais prevalentes, destacam-se: dano alveolar difuso (36%), hemorragia alveolar difusa (24%), hemorragia focal (14%), edema pulmonar (12%), aspergilose pulmonar invasiva (12%), broncopneumonia (12%), hipertensão pulmonar (10%), tromboembolismo pulmonar (4%), desordem linfoproliferativa (4%), bronquiolite obliterante e enfisema (1%) (ROYCHOWDHURY, 2005). Aparentemente, o desenvolvimento desses agravos está relacionado à própria doença hematológica, à prejudicada imunidade (relacionada à doença e/ou ao tratamento), ao regime de condicionamento realizado, à idade, entre outros (HARDAK, 2016). Assim, sabendo-se que pacientes pós-TCTH tem aumento do risco de desenvolver complicações pulmonares, que, por sua vez, aumentam o risco de mortalidade nessa população, entender os fatores agravantes dessa condição e rastreá-los é de suma importância. Nesse sentido, tem sido utilizada a avaliação da função pulmonar pré-TCTH como maneira de rastreio de pacientes com maior risco de desenvolver complicações pulmonares (CRAWFORD, 1992; LINK, 1986; MANCUZO, 2011; PARIMON, 2005).

Apesar de controverso, a prova de função pulmonar, realizada por meio da espirometria, tem sido utilizada como forma de avaliação de pacientes que serão submetidos ao TCTH, a fim de verificar o risco de complicações pulmonares após o procedimento. Enquanto alguns autores mostraram que a prova de função pulmonar é capaz de prever complicações pulmonares e mortalidade, outros não encontraram os mesmos resultados (CRAWFORD, 1992; LINK, 1986; MANCUZO, 2011; PARIMON, 2005). Exemplificando, Crawford (1992) avaliou 1297 pacientes (82% pós-TCTH alogênico e 18% pós-TCTH autólogo) e demonstrou que a capacidade pulmonar total (CPT) pode estar associada à mortalidade, mas com menor poder de predição comparado a outros fatores, como idade e tipo de doador (aparentado, não-aparentado). No entanto, após inclusão de outros fatores em modelo multivariado, essa variável deixou de ser preditora de mortalidade. De maneira semelhante, Parimon (2005), mostrou que a prova de função pulmonar, por meio de suas variáveis clássicas (VEF1 - volume expiratório forçado no primeiro segundo, CVF – capacidade vital forçada) não são preditoras de mortalidade em pacientes pós-TCTH. No entanto, quando esse autor estratificou o VEF1 em faixas (<80%, 70-80%, 60-70%, <60%), foi possível observar que pacientes alocados em faixas com melhor

percentual de VEF1 apresentaram maior chance de sobrevida. Após o TCTH, ainda, sabe-se que quando o paciente apresenta DECH crônica, ocorre perda de 4,45% por ano no VEF1.

Outros autores observaram associação entre prova de função pulmonar, risco de complicações pulmonares e mortalidade (CRAWFORD, 1992; GOLDBERG, 1998; MANCUZO, 2011; PARIMON, 2005). Em coorte de pacientes pós-TCTH acompanhados por 120 dias observou-se que 14% dos pacientes desenvolveram insuficiência respiratória aguda, com necessidade de adaptação em ventilador mecânico. Quando comparados com pacientes que não desenvolveram esse agravo, os pacientes com essa complicação pulmonar apresentavam, antes do TCTH, pior desempenho na prova de função pulmonar (reduzido VEF1, CVF, CPT) (PARIMON, 2005). Além disso, já foi mostrado que pior VEF1 está relacionado com desenvolvimento de infiltrado pulmonar, hemorragia pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo e morte (GHALIE, 1992; GOLDBERG, 1998). Além da estratificação de risco, a avaliação da função pulmonar também permite verificar o impacto do regime de condicionamento sobre o sistema ventilatório, sobretudo após o uso de quimioterapia com risco de pneumotoxicidade. Em pacientes leucêmicos, o uso da espirometria permitiu verificar que pacientes submetidos ao TCTH desenvolveram distúrbios obstrutivos e, aqueles que já apresentavam distúrbios obstrutivos previamente ao TCTH, pioraram essa condição após o procedimento, provavelmente em função da agressividade do condicionamento e dos imunossupressores (LINK, 1986).

Além das alterações de parênquima, pleura e vias aéreas, avaliadas pela espirometria, outra alteração relacionada ao sistema ventilatório de pacientes com doenças hematológicas e que são submetidos ao TCTH é a força muscular respiratória. Embora em pacientes submetidos ao TCTH essa variável ainda não tenha papel de predição de desfechos, em outras populações, como em cirróticos e pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC), a força muscular respiratória é preditora de mortalidade (FAUSTINI, 2016; MEYER, 2001). O mais alarmante é que, antes mesmo da realização do TCTH, pacientes com indicação para esse procedimento já apresentam redução dessa variável. White (2005) mostrou que, imediatamente antes da internação para o TCTH, 42% dos pacientes apresentavam menos que 80% da pressão inspiratória máxima (P<sub>Imáx</sub>) predita pelo sexo e pela idade, enquanto que 18% dos pacientes apresentavam menos que 60% do predito para essa mesma variável. Adicionalmente, esses mesmos autores mostraram que, de maneira surpreendente, 89% dos pacientes apresentavam menos que 80% da pressão expiratória máxima (P<sub>Emáx</sub>), enquanto 80% apresentavam menos que 60% da mesma variável. Esses dados tornam-se ainda mais alarmantes quando é conhecido que esses pacientes que já apresentam fraqueza muscular respiratória reduzem ainda mais essa condição

após o TCTH (KOVALSKI, 2008; WHITE, 2004). Nesse sentido, transplantados de doador aparentado e/ou não-aparentado reduziram de maneira significativa a PImáx e PEmáx comparando-se os momentos pré- e pós-TCTH (KOVALSKI, 2008). O impacto da fraqueza muscular respiratória tem repercussões clínicas importantes. Pacientes com fraqueza muscular expiratória apresentam dificuldade para gerar tosse eficaz e, portanto, tendem a acumular secreções na árvore brônquica. Por outro lado, a fraqueza muscular inspiratória está associada com redução da mobilidade diafragmática, redução do volume pulmonar e, conseqüentemente, também prejudicam a capacidade de mobilizar secreções (BOM, 2012; TEASELL, 1993).

O prejuízo da força muscular respiratória nessa população pode estar relacionado ao uso de corticoides, que cursa com miopatia, causada por redução de fatores anabólicos e aumento de fatores catabólicos. Ademais, a força muscular respiratória pode ser prejudicada pelo TCTH, uma vez que o tratamento quimioterápico, radioterápico e a necessidade de múltiplas transfusões de hemocomponentes geram aumento do número de espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, estresse oxidativo, disfunção endotelial e lesão vascular. Por fim, o número de dias de hospitalização para o TCTH está associado com a severidade da fraqueza muscular respiratória (KOVALSKI, 2008).

Realmente, pacientes submetidos ao TCTH, normalmente, são mantidos em quarto isolado e tendem a manter repouso prolongado no leito. Sabe-se que esse comportamento acarreta redução do volume corrente e da ventilação pulmonar, fazendo com que os pacientes apresentem acúmulo de secreção em regiões inferiores, que bloqueiam a passagem de ar em vias aéreas mais distais, e cursem com atelectasias. Somando-se isso à fraqueza muscular respiratória desenvolvida, pacientes hospitalizados podem reduzir sua capacidade respiratória em até 50%, aumentar áreas de shunt em regiões ventilatório-dependentes e aumentar sua frequência respiratória como forma de compensação (TEASELL, 1993). Adicionalmente a esses resultados, estudo realizado com pacientes hospitalizados para investigação diagnóstica e/ou em situação pré-operatória, orientados a deambular livremente e não manter repouso prolongado no leito mostrou que cinco dias de hospitalização reduziu significativamente a força muscular expiratória e inspiratória, reduziu a função pulmonar e prejudicou a expansibilidade torácica (SUESADA, 2007).

Assim, em longo prazo, os pacientes submetidos ao TCTH apresentam sintomas que incapacitam a realização de atividades básicas de vida diária, como a dispneia. Comparativamente a indivíduos saudáveis, paciente avaliados após 100 dias do TCTH alogênico apresentam maior dispneia auto-relatada, com diferença mínima clinicamente relevante de um ponto (GUÇLU, 2019). Essa percepção de dispneia pode permanecer por cinco

anos ou mais nesses pacientes, sendo que 35% dos pacientes ainda relataram sintoma de dispneia cinco anos após o TCTH, estando associado com outros sintomas, como repouso, fraqueza, cansaço e falta de apetite (ESSER, 2017).

Como citado anteriormente, o sistema respiratório é amplamente afetado pela doença hematológica e tratamento com TCTH, apresentando prejuízos relacionados ao parênquima pulmonar, aos sintomas e à musculatura respiratória. Assim como os músculos respiratórios, os músculos esqueléticos periféricos apresentam alterações negativas em função desse contexto.

### 1.3. CONDIÇÕES MÚSCULOESQUELÉTICAS ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH

Pacientes com doenças hematológicas malignas e não-malignas apresentam alterações da função muscular periférica. Essas alterações podem estar relacionadas, de maneira geral, ao curso da própria doença, que pode desenvolver pancitopenia (redução da contagem das células hematopoiéticas); ao tratamento da doença, uma vez que a quimioterapia e a radioterapia podem desenvolver alterações sistêmicas, como, por exemplo, disfunção endotelial e vascular; às frequentes hospitalizações, planejadas para o tratamento ou não, que promovem redução do nível de atividade física; ao uso de corticoterapia, a fim de prevenir e tratar DECH, mas que promove miopatias; à própria redução do nível de atividade física, relacionada, muitas vezes, às alterações psicológicas e à sintomatologia de fadiga oncológica; entre outros (ESSER, 2017; DITTMER, 1993; GUÇLU, 2017; ISHIKAWA, 2019; KOVALSKI, 2008; MORISHITA, 2018; SUESADA, 2007).

Previamente à hospitalização para o TCTH, os pacientes, quando avaliados, já demonstram redução da força da musculatura esquelética periférica. White (2005) mostrou que 39% dos pacientes com indicação de TCTH alogênico já apresentavam menos que 80% da força muscular de preensão palmar predita pelo sexo e idade. Uma das possíveis explicações para esses resultados foi recentemente descrita em um estudo no qual 30 pacientes com doenças hematológicas (19 pacientes com Linfoma Não-Hodgkin), cuja primeira linha de tratamento indicada foi a quimioterapia, foram avaliados quanto a força muscular de preensão palmar na admissão hospitalar para o tratamento e sete dias após a admissão hospitalar. Os autores verificaram que apenas sete dias de hospitalização para quimioterapia foram capazes de reduzir, aproximadamente, 2,3 quilogramas-força, sendo que 60% dos pacientes reduziram sua capacidade de gerar força na segunda avaliação comparada à primeira (TEODOZIO, 2018).

De fato, é descrito na literatura que pacientes que realizam quimioterapia apresentam redução da força e massa muscular por diversos mecanismos. Recentemente, foi publicado

estudo que objetivou avaliar os fatores associados com essa disfunção. Para isso, 88 pacientes com doenças onco-hematológicas e hospitalizados para realização de quimioterapia, em reabilitação física, foram avaliados quanto à espessura dos músculos vasto intermédio e reto femoral por ultrassom, além de avaliação da força muscular de extensão de joelho por aparelho isocinético. Os autores verificaram que a massa muscular associou-se com a contagem de hemoglobina e de linfócitos, assim como com o risco nutricional e o nível de atividade física. No entanto, quando corrigido pelo índice de massa corporal, apenas a contagem de linfócitos, o risco nutricional e o nível de atividade física associaram-se com a espessura muscular. Dessa forma, os autores concluíram que a força muscular associou-se com a contagem de hemoglobina, o nível de atividade física, o risco nutricional e com a independência funcional. Mas, quando corrigido pela variável sexo, somente o nível de atividade física e independência funcional associaram-se com a força muscular desses pacientes (FUKUSHIMA, 2019a).

Os níveis de hemoglobina são reconhecidos como fatores que afetam a função muscular em pacientes hematológicos. Nesse sentido, 60 pacientes hospitalizados para realização de quimioterapia, radioterapia ou a combinação de ambos foram divididos em três grupos baseados nos níveis de hemoglobina: baixo, médio e alto. Os pacientes foram avaliados quanto à massa muscular por bioimpedância e quanto à força muscular de membros superiores e inferiores por dinamometria. Observou-se, então, que o grupo com baixa hemoglobina, em comparação com o grupo de alta hemoglobina, apresentou reduzida força muscular de membros superiores e inferiores, enquanto não houve associação entre níveis de hemoglobina e massa muscular. Aparentemente, os níveis de hemoglobina baixos reduzem os níveis de oxigênio ofertados para os tecidos periféricos, o que reduz a capacidade de o indivíduo gerar força, além de contribuir para o declínio funcional (FUKUSHIMA, 2019b).

Além do grau de disfunção muscular que os indivíduos com doenças hematológicas apresentam antes do TCTH, o processo de hospitalização para realização de quimioterapia de altas doses seguida de TCTH reforça os fatores contribuintes para o prejuízo das valências musculares. Vale reforçar, nesse momento, como exposto no tópico anterior, que a hospitalização prolongada durante três a seis semanas, em quarto isolado, diminui o nível de atividade física e, mesmo que o paciente seja orientado para deambulação livre, é esperado que esses indivíduos, em cinco dias, cursem com redução da força muscular e da mobilidade de tronco, e aumento da dor em coluna lombar (SUESADA, 2007). Estima-se que a cada dia ocorra redução de, aproximadamente, 3% da massa muscular. Ainda, é esperado que a síntese de colágeno altere sua conformação, aumentando a densidade e reduzindo o comprimento, em

regiões com pouco ou nenhum movimento. Como consequência, observa-se redução da amplitude de movimento de articulações (DITTMER, 1993).

Embora não seja consenso na literatura, a maioria dos estudos que avaliou o impacto do TCTH sobre a função muscular observou piora da força e massa muscular (BOM, 2012; ISHIKAWA, 2019; SOUZA, 2012; TEODOZIO, 2018). Em contrapartida, estudo recente publicado com dados da nossa unidade de transplante de medula óssea mostrou que, com o tratamento multidisciplinar, incluindo atendimento fisioterapêutico, em média, os pacientes tiveram melhor desempenho para força muscular de membros superiores, avaliada pelo *Handgrip*, assim como para força e resistência muscular de membros inferiores, avaliados pelo Teste de Sentar e Levantar (FIORITTO, 2019). No entanto, outros estudos não corroboram os nossos achados. Estudo publicado em revista nacional mostrou que 50 pacientes submetidos ao TCTH autólogo e alogênico apresentaram piores resultados para a força muscular avaliada pelo *Handgrip* e para mobilidade de coluna na alta hospitalar comparada à admissão (SOUZA, 2012). Similarmente, Ishikawa (2019) observou que, mesmo com oferta de reabilitação física antes, durante e depois do TCTH, pacientes submetidos ao transplante alogênico apresentaram redução do pico de torque gerado pela musculatura extensora de joelho no momento pós-TCTH quando comparado ao pré-TCTH. Os autores verificaram, ainda, em análise multivariada, que a redução da força muscular pós-TCTH estava associada com o aumento da idade, maior número de dias de hospitalização, presença de DECH e menores valores de força pré-TCTH. Isso parece significar que a presença da DECH, por cursar com redução do quadro nutricional e uso de corticoterapia; o aumento da idade, que prejudica a recuperação de valências musculares após o desuso temporário; o maior número de dias de hospitalização, que aumenta o tempo em repouso no leito e reduz o nível de atividade física; e a menor força muscular pré-TCTH criam cenário propício para prejuízo da força muscular durante o TCTH.

Adicionalmente ao estudo de Ishikawa et al., Tanaka (2017) também observou que, mesmo com a reabilitação física ofertada, os pacientes cursaram com prejuízos físicos no momento pós-TCTH. Esses autores avaliaram 34 pacientes que realizaram TCTH alogênico e observaram, no momento pós-TCTH, redução da força muscular de membros superiores (*Handgrip*) e membros inferiores (pico de torque de extensão de joelho), assim como redução do peso corporal, da circunferência de membros superiores e inferiores, do consumo calórico e da albumina. Em contrapartida, os pacientes aumentaram o consumo de dieta parenteral/enteral. Com isso, os autores observaram que o TCTH induzia sarcopenia nesses pacientes (verificada por redução da força e da massa muscular) e que essa fraqueza muscular estava associada com redução do consumo calórico e aumento do uso de nutrição parenteral/enteral. Aparentemente,

essa piora observada após o TCTH ocorre de diferentes maneiras em homens e mulheres. Entre 64 pacientes avaliados, observou-se redução de, aproximadamente, 11,9% da força muscular, avaliada por *Handgrip*, em homens e 8,2% em mulheres, sendo essa diferença diferente estatisticamente. O único fator avaliado que se associou com esse efeito foi a albumina, que também reduziu mais em homens do que em mulheres (TAKEYIO, 2017).

Esses resultados de piora da função muscular com o uso de quimioterapia e internação hospitalar para TCTH podem ser explicados por diferentes fatores. Recentemente, estudo que avaliou amostra de 38 pacientes antes da hospitalização para TCTH e 20 dias depois observou que os indivíduos transplantados apresentaram piora da dilatação fluxo-mediada e do diâmetro da artéria braquial após manobra mecânica de vasoconstricção pós-TCTH. Os mesmos autores não observaram alteração do diâmetro da artéria braquial em repouso. Isso significa dizer que, após o TCTH, a indução de aumento de fluxo sanguíneo, que deveria gerar estímulo endotelial para produção de óxido nítrico e, conseqüentemente, vasodilatação, não ocorreu da mesma maneira que no momento pré-TCTH. Em outras palavras, comparativamente ao momento pré-TCTH, no momento pós-TCTH os pacientes apresentam disfunção endotelial, o que pode contribuir para menor fluxo sanguíneo a ser ofertado para os tecidos, incluindo os músculos periféricos (POREBA, 2016). Corroborando esses achados, Morishita (2018) observou o comportamento do consumo muscular de oxigênio e do fluxo sanguíneo, ambos no músculo tibial anterior, antes e depois do TCTH. Para isso, os pacientes foram submetidos a protocolo de três minutos de contração muscular isométrica a 50% da contração voluntária máxima. Como resultados, observou-se que os pacientes apresentaram, no pós-TCTH, redução dos valores de mudança de deoxi-hemoglobina e de volume total de hemoglobina (soma da oxi-hemoglobina e da deoxi-hemoglobina), considerando os momentos repouso e exercício de contração muscular. Assim, é possível inferir que esses pacientes apresentam diminuição da capacidade de extração muscular de oxigênio durante a contração muscular e que menos fluxo sanguíneo está sendo ofertado para a musculatura ativa após o TCTH. Realmente, estudo publicado no mesmo ano que o anteriormente citado mostrou que os pacientes apresentam fraqueza muscular adquirida, assim como redução da saturação muscular de oxi-hemoglobina (WAKASUGI, 2018). Assim, a fraqueza muscular observada pode ser oriunda da dificuldade da musculatura periférica em extrair oxigênio a fim de estressar suficientemente o sistema para promover contração muscular (dano muscular funcional). Com a reduzida oferta de oxigênio para o músculo ativo, hipotetiza-se menor quantidade de ATP disponível para a realização do exercício físico.

O impacto da disfunção muscular em pacientes com câncer, sobretudo os onco-hematológicos, já foi descrito na literatura (GO, 2016; KILGOUR, 2013; TANAKA, 2017; XIAO, 2016). De modo geral, em pacientes com câncer, o *Handgrip* é capaz de prever sobrevivência dos pacientes. Já em doentes hematológicos, entre 522 pacientes diagnosticados com Linfoma Não-Hodgkin e tratados com protocolo quimioterápico CHOP ou R-CHOP, 245 foram diagnosticados com sarcopenia por meio de tomografia computadorizada (musculatura lombar). O impacto da sarcopenia nessa população foi alarmante. Isto é, a sarcopenia foi preditora independente de hospitalização não programada por neutropenia febril (OR=1,01 – 2,65) e de impossibilidade de completar o tratamento com ciclos de quimioterápicos programados (OR=1,02 – 2,06) (XIAO, 2016). Outro estudo, que avaliou população semelhante, verificou o impacto da sarcopenia em desfechos clínicos e sobrevivência. Os autores acompanharam 187 pacientes com Linfoma Não-Hodgkin de células B, sendo 46 pacientes sarcopênicos e 141 pacientes não-sarcopênicos e observaram que os pacientes sarcopênicos apresentavam maior quantidade de sintomas B; menor albumina; maior proporção de pacientes com anemia e trombocitopenia grau 3 – 4; maior proporção de pacientes com neutropenia grau 3 e maior ocorrência de neutropenia febril; maior proporção de pacientes com toxicidade não-hematológica; e menor proporção de pacientes com resposta completa ao tratamento R-CHOP. Além disso, em cinco anos de acompanhamento, a sobrevivência livre de doença (35,3% vs. 65,8%) e a sobrevida total (37,3% vs. 68,1%) foram menores em sarcopênicos (GO, 2016).

De maneira semelhante à condição muscular e esquelética, o coração e os vasos sanguíneos também são prejudicados pelo TCTH e têm sido apontados como um dos maiores responsáveis pelo aumento da morbidade e mortalidade nessa população. Assim, a seguir, serão apresentadas as alterações desse importante sistema, que é impactado, principalmente, pelo tratamento quimioterápico.

#### 1.4 CONDIÇÕES CARDÍACAS ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH

Atualmente, considerando o crescente número de TCTHs realizados em todo mundo, assim como a elevada taxa de sobrevivência após o procedimento, estimada em 80% no seguimento de 10 anos, entre os tópicos mais discutidos está a toxicidade cardiovascular relacionada ao TCTH, sobretudo em pacientes com doenças hematológicas malignas. Nesse contexto, a equipe médica, muitas vezes, avalia a relação custo-benefício do TCTH levando-se



em consideração o efeito cardiotoxíco e o risco que o tratamento promoverá ao paciente (ADÃO, 2013; SCOTT, 2016).

Diferentes estudos consideram a cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico de maneiras diferentes (ADÃO, 2013; LIMAT, 2003; SCOTT, 2016; ZAMORANO, 2016). De modo geral, considera-se: presença de cardiomiopatia associada à redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); sinais e sintomas de IC; presença de arritmias, taquicardia sinusal sustentada, ritmo de galope; FEVE menor que 55% em acompanhamento de cinco anos associada à presença de sinais e sintomas de IC; FEVE menor que 55% em acompanhamento de 10 anos sem presença de sinais e sintomas de IC. Adicionalmente, posicionamento recente do *European Society of Cancer* (ZAMORANO, 2016) apontou que a cardiotoxicidade é considerada quando observada redução da FEVE maior que 10% em relação ao basal ou quando a FEVE encontra-se menor que 50%. Os diferentes critérios para o diagnóstico de cardiotoxicidade descritos acima se dá, principalmente, pelos efeitos dos quimioterápicos ocorrerem de forma aguda e/ou crônica. Entende-se por cardiotoxicidade aguda quando algum evento ocorre durante ou muito próximo do início do tratamento, enquanto que a crônica pode ser dividida em dois tipos: de início precoce, caracterizada por lesão cardíaca irreversível, possivelmente causada por quimioterápicos e radiação mediastinal; e de início tardio, causada pela atividade de novos anticorpos biológicos (JAIN, 2017; ZAMORANO, 2016).

Independente do tipo de diagnóstico da cardiotoxicidade, o que se sabe é que, de fato, os pacientes submetidos ao tratamento anti-câncer, incluindo o TCTH, apresentam maior risco para desenvolvimento de fatores de risco cardiovascular, doenças cardiovasculares propriamente ditas e morte relacionada ao sistema cardiovascular (ARMSTRONG, 2013; CHEN, 2011; FLORESCU, 2013; KOENE, 2016; LIMAT, 2003; SWAIN, 2003). Exemplificando, elegante estudo acompanhou, durante cinco anos, 10000 adultos que tiveram câncer e foram tratados na infância. Além disso, o estudo acompanhou 3000 irmãos desses pacientes. Interessantemente, o estudo foi capaz de provar que os pacientes apresentaram maior prevalência de fatores de risco, como diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia, quando comparados aos seus irmãos (ARMSTRONG, 2013). Realmente, recente meta-análise mostrou que pacientes com câncer, independente do diagnóstico, cursam com desenvolvimento de fatores de risco (obesidade, diabetes, hipertensão arterial), comparativamente aos indivíduos não-oncológicos (KOENE, 2016). Em outro estudo, este realizado com pacientes diagnosticados com Linfoma Não-Hodgkin, cuja primeira linha de tratamento foi realizada por esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), mostrou que em um ano de acompanhamento 20% dos pacientes desenvolveram cardioxicidade

(caracterizada por sinais clínicos de IC com ou sem alteração da FEVE, ou por redução da FEVE assintomático) (LIMAT, 2003). Adicionalmente, Swain (2003) em seu estudo com maior tempo de acompanhamento, verificou que 26% dos pacientes tratados com doxorubicina tiveram diagnóstico de IC.

Assim como os estudos apresentados acima, que avaliaram pacientes com diferentes tipos de câncer, os pacientes tratados com TCTH também apresentam piores dados epidemiológicos relacionados ao sistema cardiovascular (HIOKA, 2017; DANDOY, 2015; WHITE, 2018; ROTZ, 2017a, 2017b; SCOTT, 2016). Enquanto observa-se prevalência de fatores de risco cardiovascular estimada em 22%, em pacientes tratados com TCTH essa prevalência é, aproximadamente, 43%. Além disso, o uso de medicação anti-hipertensiva e anti-hiperglicemiante, após um ano do TCTH, aumentou de 6,7% e 4,1% para 19,6% e 12,9%, respectivamente. Após dois anos do TCTH, as prevalências de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia são estimadas em 73%. Ademais, o risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC) foi 40% maior em pacientes que realizaram TCTH, sendo que o risco foi ainda maior entre os pacientes hipertensos (3,6 vezes) e diabéticos (2,8 vezes). Em relação à IC os dados são ainda mais alarmantes. Em cinco anos de sobrevivência após o TCTH, o risco de IC foi cinco vezes maior que em população não-oncológica, sendo que em pacientes hipertensos o *odds ratio* foi 35,3 vezes, enquanto que em diabéticos foi 26,8 vezes. A média de idade do primeiro evento cardiovascular em pacientes que realizaram TCTH variou entre 49 e 54 anos, 20 anos mais cedo que em população geral. Em relação à mortalidade, o TCTH aumenta em 2,3 - 4 vezes o risco de morte e, comparativamente à população geral, o risco de morte por doenças cardiovasculares é quatro vezes maior em pacientes após o TCTH (SCOTT, 2016).

Os diversos fatores contribuintes para o desenvolvimento da cardiotoxicidade relacionada ao tratamento do TCTH serão discutidos a seguir. Dentre os principais fatores, destacam-se os quimioterápicos utilizados, o repouso prolongado no leito e o nível de atividade física dos pacientes transplantados (CHEN, 2011; DITTMER, 1993; FLORESCU, 2013; PAI, 2000; PALOMO, 2017; NAGY, 2001; SCOTT, 2016). De fato, pacientes com câncer que apresentam menor nível de atividade física apresentam maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio; de desenvolver IC; e de morte por doenças cardiovasculares (PALOMO, 2017). Em pacientes tratados com TCTH a ocorrência de evento cardiovascular foi mais prevalente em indivíduos sedentários (75% vs. 44%) quando comparados a pacientes fisicamente ativos, assim como se observa que indivíduos sedentários apresentam maior risco de doenças cardiovasculares (*odds ratio*=1,7-3,1) (SCOTT, 2016).

O repouso prolongado no leito, observado durante a hospitalização para TCTH, também promove efeitos deletérios à função cardíaca. Classicamente, sabe-se que a imobilização no leito aumenta a frequência cardíaca, reduz a reserva cardíaca, promove hipotensão postural e aumenta o risco de tromboembolismo venoso. Nesse sentido, espera-se que a cada dois dias de repouso no leito ocorra aumento de um batimento/minuto na frequência cardíaca, mediado pelo incremento da atividade simpática cardíaca. Com isso, observa-se uma série de efeitos adversos, como redução do tempo diastólico (com conseqüente redução do fluxo coronariano), menor tempo de ejeção ventricular, menor capacidade do coração em responder ao aumento das demandas metabólicas. De maneira alarmante, é sabido que o aumento em 15 batimentos/minuto da frequência cardíaca aumenta em 24-32% o risco de morte cardiovascular. Ainda, 20 dias de repouso no leito causa redução da massa do ventrículo esquerdo, do volume sistólico e do consumo máximo de oxigênio, outro importante preditor de mortalidade. Em acompanhamento de 20 anos já foi mostrado que três semanas de repouso prolongado no leito tem impacto maior que três décadas de envelhecimento sobre a saúde global (DITTMER, 1993; SUESADA, 2007).

Em alguns centros transplantadores, previamente ao TCTH, que irá resgatar o sistema hematopoiético dos doentes, opta-se por realização de irradiação corporal total. Embora não seja a realidade da Unidade de Transplante de Medula Óssea onde a presente tese está sendo realizada, alguns pontos merecem destaque. Em pacientes, por exemplo, com Linfoma de Hodgkin o risco relativo de doença isquêmica do coração e morte relacionada ao coração é aumentado em 4,2-6,7 e 2,2 e 12,7, respectivamente, após a radioterapia. Os fatores de risco para indução de doença cardíaca são: irradiação na região anterior ou lateral esquerda do tórax; alta dose de radiação cumulativa (>30 Gy); alta dose de frações de radiação (>2 Gy/dia); presença de tumor próximo ao coração; quimioterapia concomitante; presença de fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular prévia. A exposição à radiação torácica induz lesões microvasculares e macrovasculares, as quais levarão à isquemia miocárdica e ao derrame pericárdico, causando declínio da função sistólica e diastólica. Adicionalmente, ocorrem disfunção e lesão endotelial valvar, causando espessamento e fibrose, os quais causarão estenose e/ou regurgitamento valvar, que também prejudicarão a função sistólica e diastólica (LANCELOTTI, 2013).

Sem dúvidas, o mecanismo causador da cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico que tem ganhado maior notoriedade é o induzido pela quimioterapia. Diferentes tipos de quimioterápicos são capazes de prejudicar o funcionamento cardíaco. Entre os mais reconhecidos estão as antraciclina, os agentes alquilantes, os anticorpos monoclonais e os

inibidores de proteossoma (PAI, 2000). No Quadro 1 está descrita a cardiotoxicidade dos principais quimioterápicos utilizados previamente e/ou durante o TCTH. Os quimioterápicos agem de diferentes maneiras sobre o coração, causando estresse oxidativo, inflamação, disfunção endotelial, dano mitocondrial e apoptose (CHEN, 2011; FLORESCU, 2013; JAIN, 2017; NAGY, 2001; PAI, 2000; SANOFF, 2014; VEJPONGSA, 2014).

Normalmente, o processo de duplicação de células cardíacas se inicia com quebra do DNA e clivagem do DNA com a topoisomerase 2. Essa ligação com a topoisomerase 2 permite que uma molécula de ATP se ligue à célula e haja mudança conformacional, seguida de hidrolização. No entanto, quando a antraciclina age sobre a célula em altas concentrações, ela não permite que o DNA se ligue à topoisomerase 2, gerando processo de transcrição, dano ao DNA e morte da célula. Por sua vez, a quebra do DNA aumenta proteína p53 (proteína supressora do tumor), que também promove apoptose da célula e morte. Assim, essa mudança do processo de transcrição afeta a fosforilação oxidativa, a biogênese mitocondrial e a via p53, gerando prejuízo na produção de ATP, morte de cardiomiócitos induzida pela apoptose e aumento de espécies reativas de oxigênio. Acredita-se que a formação de espécies reativas de oxigênio seja um dos primeiros mecanismos que respondem pela cardiotoxicidade (VEJPONGSA, 2014).

A antraciclina, por exemplo, é reduzida em radical oxidado, formando ânions superóxidos, que é convertido em peróxido hidrogênio. No entanto, sendo o coração mais susceptível ao dano por radicais livres, pois tem menos agentes antioxidantes, seus efeitos deletérios são mais perceptíveis. O coração não se defende do peróxido hidrogênio, o qual se converte em superóxido. O acúmulo de superóxido causa peroxidação lipídica, que cursará com dano e destruição mitocondrial, do retículo endoplasmático e do ácido nucléico, assim como grande efluxo de cálcio para o citoplasma. Além disso, a antraciclina induz aumento de histamina, fator de necrose tumoral e interleucinas, que vão participar da disfunção adrenérgica e da lesão ao cardiomiócito (CHEN, 2011).

Outro mecanismo que deve ser considerado nesse contexto é o de envelhecimento precoce de pacientes tratados com quimioterapia. Em estudo básico avaliou-se a concentração de molécula p16, a qual é marcadora de senescência. Por esse estudo, foi possível observar que a quimioterapia, ao agir sobre o processo de replicação celular, atrapalhando-o, e induzir o aumento da p16, também induzia o envelhecimento precoce. Nesse estudo, comparativamente aos indivíduos que não realizaram quimioterapia, estimou-se que os doentes envelheciam o equivalente a 10 anos após o tratamento quimioterápico (SANOFF, 2014). Tendo em vista o elevado risco de cardiotoxicidade relacionado ao TCTH é importante considerar o rastreamento

precoce dessas alterações. A principal maneira de rastreio da cardiotoxicidade descrita na literatura se dá por meio da ecocardiografia (ADÃO, 2013; DANDOY, 2015; ROTZ 2017a, 2017b; SCOTT, 2016; ZAMORANO, 2016).

Realmente, alguns estudos já mostraram alterações nesse exame, mesmo que agudamente após o transplante. Alguns estudos mostraram que, mesmo que a fração de ejeção não tenha modificado agudamente, observaram-se alterações da função diastólica e da espessura do septo interventricular (ROTZ 2017a, 2017b). Outra maneira de rastreio, sobretudo precocemente, é possível pela eletrocardiografia, que evidenciará alterações elétricas do coração (ADÃO, 2013; SCOTT, 2016; ZAMORANO, 2016). As alterações mais prevalentes descritas são as alterações de repolarização ventricular, as taquicardias e a fibrilação atrial. Ademais, a verificação das enzimas cardíacas é capaz de rastrear alterações cardíacas, como o CK-MB, a troponina-1, a tumogenicidade-2 e o peptídeo natriurético (ADÃO, 2013; ROTZ 2017a, 2017b; SCOTT, 2016). Nesse âmbito, estudo recente mostrou que essas enzimas se mostraram alteradas a partir do D+7 pós-TCTH. Acredita-se, também, que as alterações nos níveis de proteínas, como a troponina-1, estão associadas com alterações observadas no ecocardiograma em quatro anos de acompanhamento (ROTZ 2017a, 2017b). Outra maneira de rastreio da toxicidade vascular relacionado ao tratamento pode ser realizada por meio da avaliação do fluxo sanguíneo e do diâmetro das artérias, como já destacado em tópicos anteriores (CHOW, 2006; NAGY, 2001).

Por fim, alguns estudos têm avaliado a saúde cardiovascular por meio do método da variabilidade da frequência cardíaca. Por meio dessa técnica é possível verificar piora da saúde cardiovascular de pacientes após o TCTH (DEURING, 2016; NAKANE 2009; NAKANE, 2010; NAKANE, 2016; POREBA, 2014). Esses estudos serão mais bem explorados no próximo tópico.

Quadro 1 - Cardiotoxicidade dos principais quimioterápicos utilizados previamente e/ou durante o TCTH.

<i>Quimioterápico</i>	<i>Incidência</i>	<i>Início</i>	<i>Fatores de risco</i>	<i>Sinais e sintomas</i>	<i>Monitoramento</i>
Doxorrubicina	<p><i>Agudo</i></p> <p>Mudanças ECG (20-30%). Arritmias (0,5-3%)</p> <p><i>Crônico</i></p> <p>Tipo 1: Dose &lt;math&gt;&lt;400\text{mg/m}^2&lt;/math&gt; (0,14%). Dose =550 mg/m<sup>2</sup> (7%)</p> <p>Tipo 2: 18-65%</p>	<p><i>Agudo</i></p> <p>1 semana</p> <p><i>Crônico</i></p> <p>Tipo 1: 0-231 dias</p> <p>Tipo 2: 4-15 anos</p>	<p>Dose cumulativa, dose de antraciclina, idade, radiação mediastinal, mulheres, história de doenças cardíacas</p>	<p><i>Agudo</i></p> <p>Alterações do ECG, taquicardia, arritmias, pericardite. miocardite</p> <p><i>Crônico</i></p> <p>IC</p>	<p>Monitoração do ECG, ecocardiograma, enzimas cardíacas e sintomas</p>
Ciclofosfamida	<p>Dose &gt;150 mg/kg (7-25%)</p>	<p>1-10 dias</p>	<p>Dose total, dose diária, antraciclina prévia, radiação mediastinal</p>	<p>IC, dor torácica, derrame pleural, derrame pericárdico, cardiomegalia, alteração do ECG</p>	<p>Identificação de fatores de risco, ECG, ecocardiograma</p>

Carmustina	Rara	20-90 minutos	Desconhecido	Dor torácica, hipotensão, taquicardia sinusal, alterações do ECG	Pressão arterial, ECG, enzimas cardíacas e sintomas
Busulfano	2%	3-9 anos	Desconhecido	IC, palpitações, tamponamento cardíaco, congestão pulmonar, cardiomegalia, derrame pericárdico, alterações do ECG	Ecocardiograma, ECG
Citarabina	Desconhecida	3-28 dias	Possivelmente, dose	Pericardite com dispneia, dor torácica, IC, derrame pleural e derrame pericárdico	Ecocardiograma, ECG e enzimas cardíacas

Etoposídeo	1-2%	Durante a infusão	Possivelmente, história de doença cardíaca, radiação mediastinal	Hipotensão, infarto agudo do miocárdio, alterações do ECG	Pressão arterial
Vincristina  (cont.) Vincristina	25%	Horas a dias	Radiação mediastinal, doença isquêmica do coração coexistente	Infarto agudo do miocárdio, dispneia, taquipneia, edema pulmonar, alterações do ECG	Identificação dos fatores de risco, ECG, enzimas cardíacas

Fonte: Elaborado pelo autor. Adaptado de Pai (2000).  
 IC = Insuficiência Cardíaca; ECG = eletrocardiograma.



## 1.5 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH

Outro sistema comprometido por doenças hematológicas malignas e não-malignas, assim como pelo tratamento dessas doenças, incluindo o TCTH, é o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) (ADAMS, 2015). O SNA auxilia na regulação da homeostase orgânica, sobretudo na adaptação e coordenação das respostas viscerais às mudanças do ambiente e do próprio organismo. O SNA atua em consonância com as respostas endócrinas, por meio do eixo hipotálamo-pituitária, facilitando respostas metabólicas em nível celular. Por outro lado, participa do controle das emoções e respostas cognitivas por meio do eixo hipotálamo-límbico. Observa-se alteração do SNA relacionado a doenças oncológicas, de modo geral, diretamente por tumores cerebrais e metástases de tumores periféricos (crescimento do tumor e compressão de regiões cerebrais e/ou nervos); por manifestações paraneoplásicas (causadas por respostas autoimunes nas proteínas neuronais); e por complicações relacionadas ao tratamento, incluindo o TCTH (quimioterapia, radioterapia, cirurgia de ressecção de tumor). Por se tratar de revisão de literatura relacionada ao TCTH, maior ênfase será dada ao tratamento quimioterápico e radioterápico, seguido da infusão de células-tronco hematopoiéticas (SIMO, 2018).

A quimioterapia pode agir contra o SNA por meio da neurotoxicidade relacionada a cada medicamento, induzindo neuropatia periférica. Até o momento, não se sabe se a cardiotoxicidade também está relacionada à disfunção autonômica ou se dá somente por ação direta sobre a célula cardíaca. Já a radioterapia parece causar síndromes autonômicas mais localizadas. Exemplificando, observa-se alteração no controle barorreflexo quando são irradiadas regiões de pescoço e tórax, onde estão localizados barorreceptores do seio da artéria carótida e seio aórtico, respectivamente (SIMO, 2018). As alterações autonômicas têm sido investigadas, principalmente, em mulheres com câncer de mama (ARAB, 2016; TJEEDSMA, 1999). Nessas mulheres, o corpo de evidências aponta para alterações significativas do SNA após o tratamento e cirurgia. Nesse âmbito, após uso de antraciclinas, 20 mulheres foram avaliadas e comparadas com grupo de mulheres que não foram tratadas com quimioterapia. Nesse estudo que avaliou mulheres sem sinais e sintomas de cardiotoxicidade, 85% das mulheres tratadas com quimioterapia apresentavam redução de medidas de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), utilizada amplamente para avaliação autonômica cardíaca (TJEEDSMA, 1999). Os estudos do SNA em pacientes submetidos ao TCTH ainda são escassos e serão abordados a seguir, divididas, didaticamente em: impacto da coleta de células-tronco periféricas sobre o SNA; impacto agudo e crônico do TCTH sobre o SNA; avaliação do SNA como preditora de mortalidade em pacientes submetidos ao TCTH.

A coleta de células-tronco periféricas ocorre para viabilizar tanto o TCTH autólogo, quanto o alogênico. Sabe-se que essa coleta impõe riscos pouco severos, transitórios e controlados, mas em 0,6% dos casos ocorrem complicações graves, como agravos cardíacos e morte súbita, cujos mecanismos são desconhecidos. Assim, Nakane (2010) investigou o efeito da coleta de células-tronco hematopoiéticas, avaliando-se a VFC durante 24 horas no dia da coleta, comparando-a aos valores de VFC do dia anterior. Com isso, observou-se redução significativa de medidas da VFC (SDNN, RMSSD, PT, LF e HF) e aumento da frequência cardíaca durante a coleta realizada. Mais que isso, em três pacientes foi observada hipotensão arterial durante o período de coleta, corrigida por infusão de solução salina. De maneira interessante, observou-se maior magnitude de redução da VFC nesses pacientes comparativamente aos outros que não apresentaram essa intercorrência.

Agudamente, outro estudo avaliou a VFC de 38 pacientes com doença de base oncológica (em remissão total) e sem doenças cardiovasculares antes e, aproximadamente, 20 dias depois do fim da quimioterapia realizada durante a internação para TCTH. Mais uma vez, a análise da VFC de 24 horas foi realizada e mostrou que, após o TCTH, os pacientes apresentam redução das medidas SDNN, RMSSD e pNN50. Em conjunto, esses resultados indicam que os pacientes apresentam prejuízo da modulação vagal e total da frequência cardíaca após o TCTH. Além disso, nesse mesmo estudo foi avaliada a turbulência da frequência cardíaca desses pacientes, que também se mostrou alterada após o TCTH. Para fins de conhecimento, a turbulência da frequência cardíaca indica reação do nó sinusal frente a algum batimento prematuro de origem ventricular, acarretando aceleração da frequência cardíaca, mediada pelo sistema barorreflexo, que percebe baixo volume sistólico durante o batimento ectópico (POREBA, 2014).

Em longo prazo, Deuring (2016) avaliou pacientes submetidos a TCTH alogênico, em acompanhamento de 1 a 10 anos (média de 4,3 anos) quanto a frequência cardíaca e arritmia sinusal respiratória, a qual é mediada pela alça vagal do SNA. Comparativamente a um grupo controle, os pacientes mostraram maiores valores de frequência cardíaca (tamanho de efeito grande) e menor magnitude da arritmia sinusal respiratória (tamanho de efeito grande), indicando menor modulação vagal, considerada cardioprotetora.

Esses dados são especialmente importantes, considerando o valor clínico das medidas de VFC. Historicamente, em outras populações, a VFC é considerada preditora de desfechos negativos, como o aumento de morbidade e mortalidade (TASK FORCE, 1996). Em pacientes oncológicos, a redução da VFC associa-se com aumento da idade, com a presença de fadiga e depressão, assim como com o pior estadiamento da doença (ARAB, 2016; DEURING, 2016;

NAKANE, 2010; POREBA, 2014). Em pacientes submetidos ao TCTH essa relevância clínica não é diferente (NAKANE 2017; SCHEIBER 2018). Nakane (2017) mostrou que a avaliação da VFC realizada previamente ao TCTH alogênico em 112 pacientes com doenças hematológicas associa-se com mortalidade. Nesse estudo, foi possível observar que o aumento de medidas que indicam a modulação total (LF e SDNN) e modulação vagal da frequência cardíaca (HF e RMSSD) está associado com menor mortalidade. Uma análise secundária ainda mostrou que, quando a medida LF é dividida em quartis, a sobrevivência em dois anos é significativamente maior em quartis com maiores valores (92,9% vs. 84,5% vs. 59,7% vs. 33,2%).

Assim, sabe-se que o controle autonômico cardíaco é prejudicado pelo TCTH em avaliações realizadas em fase intermediária e tardia, e que isso tem impacto clínico negativo para essa população. No entanto, não é conhecido como o controle autonômico cardíaco se comporta durante a hospitalização para o TCTH, podendo ser utilizada como medida da saúde cardiovascular dos pacientes.

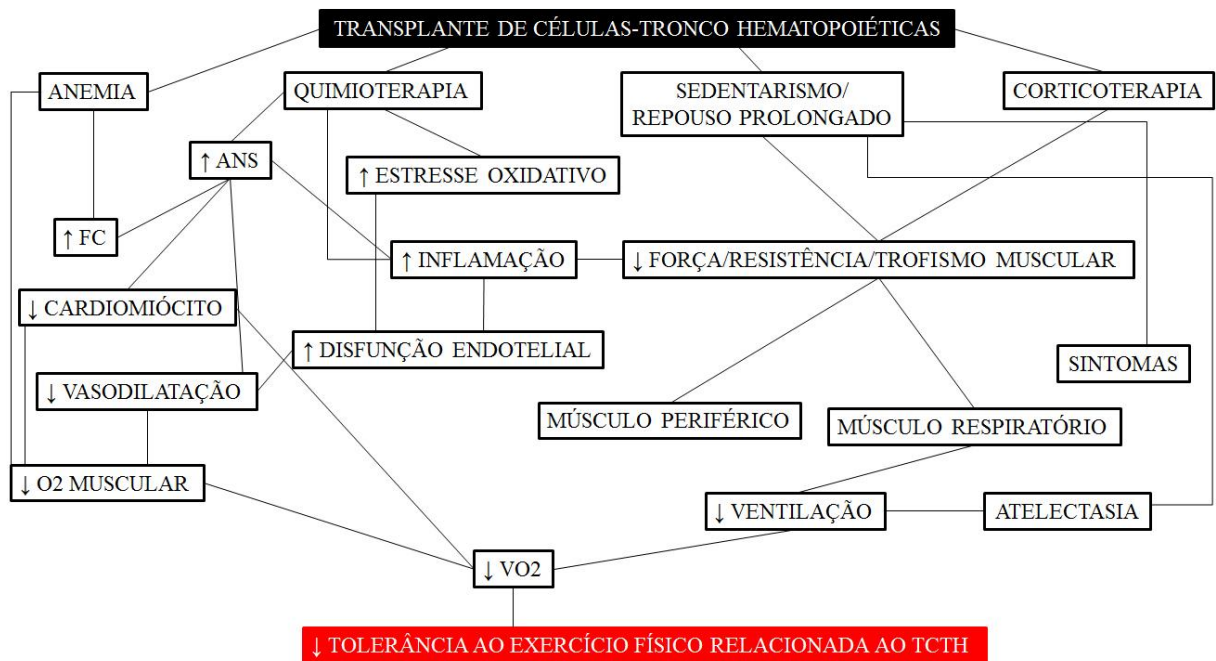
Ademais, após apresentar os sistemas respiratório, musculoesquelético, cardíaco e autonômico, é possível observar alterações importantes isoladas em cada um desses sistemas. Além disso, é possível avaliar a integração entre esses sistemas durante o exercício físico, ferramenta que fornece informações relevantes sobre a saúde física e funcional dos pacientes submetidos ao TCTH, sobretudo do ponto de vista prognóstico e de qualidade de vida.

## 1.6 TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO FÍSICO ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH

Usualmente, os pacientes com doenças hematológicas oncológicas apresentam quadro de fadiga instalado, relacionado à doença de base e/ou ao tratamento, fazendo com que os pacientes evitem atividades físicas cotidianas e a prática regular de exercício físico a fim de evitar a percepção de esforço e cansaço. Com isso, esses pacientes apresentam quadro de descondicionamento físico, reduzindo sua aptidão cardiorrespiratória, o que dificulta ainda mais a realização de atividades físicas cotidianas, aumentando ainda mais o cansaço e a fadiga percebida (VERMAETE, 2014). Realmente, os pacientes com doenças hematológicas que são tratados com quimioterapia e TCTH apresentam redução da capacidade cardiorrespiratória, o que impacta diretamente em pior prognóstico (ELBL, 2006; JONES, 2015; KELSEY, 2014; MATHESSEN, 2014; PAGE, 2006; STENEHJEN, 2016; VERMAETE, 2014; WEST, 2014; WOOD, 2013). Baseado no que já foi discutido nessa revisão de literatura, é possível pensarmos em mecanismos centrais e periféricos que podem contribuir para o prejuízo observado na

capacidade desses pacientes de extrair o oxigênio da atmosfera, transportar o oxigênio para os tecidos e utilizar esse oxigênio para o metabolismo oxidativo (engrenagens pulmão-coração-músculo). O modelo teórico apresentado na Figura 1 visa sumarizar possíveis mecanismos que respondem pela redução da capacidade cardiorrespiratória e funcional nesse perfil de população.

Figura 1 - Modelo teórico dos mecanismos envolvidos na redução da tolerância ao exercício físico.



Fonte: Elaborado pelo autor.

FC = frequência cardíaca; ANS = atividade nervosa simpática; O<sub>2</sub> = oxigênio; VO<sub>2</sub> = consumo de oxigênio.

Previamente ao TCTH os pacientes são submetidos, na maioria das vezes, à primeira linha de tratamento, por meio de quimioterapia. Nessa fase do tratamento estudos realizados com pacientes diagnosticados com diversos tipos de linfomas mostraram redução do consumo de oxigênio durante e após a quimioterapia (ELBL, 2006; PAGE, 2006; VERMAETE, 2014). Nesse contexto, partindo do pressuposto de que 21-29% dos pacientes com linfoma que sobreviveu seguem as orientações de realização de exercício físico do *American College of Sports Medicine*, enquanto apenas 6,5% desses pacientes seguem as mesmas orientações durante o tratamento, Vermaete (2014) objetivou avaliar o condicionamento físico de pacientes com linfoma durante e após o tratamento. Com isso, o autor concluiu que, independente do protocolo quimioterápico aplicado, os pacientes apresentam redução significativa do consumo

de oxigênio, avaliado por teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), durante o tratamento, como resultado da drástica redução da prática regular de exercício físico. Corroborando esses achados, Elbl (2006) avaliou 116 pacientes com linfoma após a quimioterapia e observou redução da capacidade cardiorrespiratória desses pacientes. De maneira interessante, aparentemente, não só o tratamento quimioterápico responde pela redução da capacidade cardiorrespiratória dos pacientes com linfoma, mas também o estadiamento da doença. Isso foi mostrado no estudo de Page (2006), o qual avaliou 24 pacientes por meio do TCPE. Esses pacientes foram divididos em dois grupos (Grupo 1: 12 pacientes com estadiamento IA ou IIA; Grupo 2: 12 pacientes com estadiamento IIB, III ou IV) e foi possível observar que os pacientes com melhor estadiamento (Grupo 1) apresentaram maior consumo de oxigênio predito.

Em relação ao TCTH já foi mostrado que os pacientes apresentam redução da capacidade cardiorrespiratória antes e depois dessa intervenção (WOOD, 2013; KELSEY, 2014; JONES, 2015; TAKEKYIO, 2016). Estudo realizado em 2014 avaliou 21 pacientes previamente ao TCTH por meio do TCPE e Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6M). Nesse estudo, 95% dos pacientes atingiram pico do esforço em TCPE e apresentaram, em média,  $VO_2=24,7$  ml/kg/min. Esses valores significam que os pacientes apresentam valores de consumo de oxigênio 29% abaixo do predito. Quanto ao TC6M, observou-se que os pacientes caminharam, em média, 164 metros, apresentando capacidade funcional 20% abaixo do predito. O acompanhamento desses pacientes mostrou que os valores de  $VO_2$  observados associaram-se com sobrevivência e risco de desenvolvimento de toxicidade pulmonar, de modo que quanto maior o consumo de oxigênio, maior a sobrevivência e menor a toxicidade pulmonar (KELSEY, 2014). De maneira semelhante, Wood (2013) avaliou 32 pacientes antes do início do condicionamento que precede o TCTH. Os autores obtiveram resultados importantes quanto ao valor prognóstico da avaliação da capacidade cardiorrespiratória e funcional dessa população. Foi possível observar que os pacientes apresentaram  $VO_2=20,9$  ml/kg/min, sendo que 29% dos pacientes apresentaram valores menores ou iguais a 16 ml/kg/min. Ainda, a média de metros caminhados no TC6M foi 480 metros. Ao serem acompanhados nos primeiros 100 dias, foi possível observar que quanto menor o  $VO_2$ , maior a mortalidade, de modo que a probabilidade de morte aumentava em 13% a cada decréscimo de 1 ml/kg/min de  $VO_2$ . Mais que isso, os pacientes que apresentavam  $VO_2 \leq 16$  ml/kg/min, apresentavam probabilidade de morte nove vezes maior, comparativamente aos que apresentavam valores maiores que 16 ml/kg/min de consumo de oxigênio. Ainda, os pacientes que apresentaram maiores níveis de  $VO_2$ , tinham sintomas menos severos, menor tempo de internação hospitalar e menor número de hospitalizações durante o acompanhamento. O TC6M também se associou com mortalidade,

mostrando que a cada decréscimo de 100 metros caminhados, a probabilidade de morte aumenta em duas vezes, especialmente em pacientes submetidos ao TCTH alogênico.

Aparentemente, antes do TCTH os pacientes apresentam alterações não só nos valores absolutos de  $VO_2$  e número de metros caminhados no TC6M, mas também nas respostas hemodinâmicas aos testes. Isso foi mostrado em estudo que avaliou 29 pacientes que realizariam TCTH e 13 indivíduos saudáveis quanto ao desempenho no TC6M. Com isso, observou-se que a frequência cardíaca se comportou de maneira semelhante entre os grupos, porém, os pacientes apresentaram menor volume sistólico, débito cardíaco e índice cardíaco. E mais, as medidas hemodinâmicas correlacionaram-se positivamente com a distância percorrida. Portanto, é possível inferir que a intolerância ao exercício físico desses pacientes também pode ser avaliada pelas respostas hemodinâmicas, além das medidas clássicas.

Durante o TCTH os pacientes, normalmente, são avaliados quanto à capacidade funcional, como sugerido pelas recomendações da *Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation* (MOHAMMED, 2018). E, de fato, essa medida tem importante função na predição de desfechos nessa população. Nesse contexto, Jones (2015) avaliou 407 pacientes 15 dias antes do TCTH, mas somente 193 pacientes foram avaliados no pós-TCTH (21 dias depois do TCTH), por meio do TC6M. Foi possível observar que os pacientes reduziram, em média, 48 metros caminhados. Nesse estudo também foi mostrado que os pacientes que não reduziram o número de metros caminhados durante a internação para o TCTH apresentaram probabilidade reduzida de morte comparativamente a quem reduziu o número de metros. Ainda, o número de metros caminhados pré-TCTH associou-se com mortalidade, sendo que a cada aumento de 50 metros caminhados no teste, tem-se risco relativo de morte reduzido em 9%.

Embora já tenha sido mostrado na literatura que, após o TCTH, grupo de pacientes avaliados obteve resultados semelhantes para a capacidade funcional nos momentos pré- e pós-TCTH (TAKEKYIO, 2016), a maioria dos estudos mostram piora da capacidade cardiorrespiratória nesse mesmo seguimento (MATHRESEN, 2014; STENEHJEN, 2016). Exemplificando, 63 pacientes com doenças hematológicas na infância (Leucemia Mielóide Aguda, Leucemia Linfóide Aguda e outras doenças não-malignas) foram avaliados de três a 10 anos depois do TCTH. A comparação do consumo de oxigênio desses pacientes com indivíduos saudáveis mostrou que os pacientes se encontram em situação desfavorável, estando a medida relacionada com pior VEF1 e sedentarismo (MATHIESEN, 2014). Similarmente, Stenehjen (2016) avaliou 196 sobreviventes diagnosticados com linfoma por meio do TCPE após 3-25 anos do TCTH autólogo (média de 10 anos). Os autores verificaram que 20% das mulheres e 23% dos homens apresentam redução do  $VO_2$  (<80% do predito para o sexo e idade). Nessa

população, a maior capacidade cardiorrespiratória associou-se com maior nível de atividade física e menor uso de tabaco. Uma possível explicação para esses resultados, pelo menos para pacientes submetidos ao TCTH alogênico e que apresentam DECH é a presença de sintomas limitantes. Aparentemente, a severidade dos sintomas induz menor capacidade de realização de exercícios físicos, diminuindo, conseqüentemente, a capacidade funcional (MITCHELL, 2010).

Adicionalmente às informações que associam capacidade de realização de exercício físico e morbi-mortalidade, tem sido relatada na literatura associação entre nível de atividade física e qualidade de vida em pacientes com diferentes tipos de câncer, como câncer de mama, pulmão, ginecológico e de fígado (TANG, 2016; SHIN, 2017). No entanto, ainda não é conhecida a associação entre essas variáveis em pacientes hospitalizados submetidos ao TCTH, tornando-se relevante essa avaliação, sobretudo considerando a qualidade de vida como importante desfecho clínico, que reflete a percepção do próprio paciente sobre sua condição de saúde.

Uma das ferramentas utilizadas para controle das alterações mencionadas acima no que tange os sistemas respiratório, musculoesquelético, cardíaco e autonômico, assim como na intolerância ao exercício físico é a reabilitação baseada em exercícios físicos. Assim, principalmente nos últimos 20 anos, muito tem sido estudado sobre protocolos e intervenções que podem ser aplicadas na reabilitação física desses pacientes e serão abordados no próximo tópico.

## 1.7 EFEITOS DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE REABILITAÇÃO BASEADA EM EXERCÍCIOS FÍSICOS ANTES, DURANTE E APÓS O TCTH

Em tópicos anteriores foram destacadas diversas alterações físicas e funcionais, relacionadas aos sistemas respiratório, muscular, cardíaco e do sistema nervoso autônomo, observadas em pacientes que serão, estão em processo ou foram submetidos ao TCTH. De maneira isolada ou integradamente, essas disfunções participam da estratificação prognóstica desses pacientes, sendo necessárias, em muitas vezes, intervenções farmacológicas ou não farmacológicas, a fim de minimizar os danos causados pelo diagnóstico, pelos hábitos de vida dos pacientes e/ou pelo tratamento das doenças hematológicas. Destaco, nesse momento, que nos últimos 20 anos são crescentes as investigações científicas que visam avaliar o efeito da reabilitação baseada em exercícios físicos em pacientes submetidos ao TCTH. Com isso, algumas sociedades relacionadas à prescrição de exercício e/ou ao tratamento oncológico (CORMIE, 2018; MOHAMMED, 2018; SCHIMITZ, 2010; WOLIN, 2012) tem divulgado

orientações para incremento da atividade física na vida de pacientes com câncer, incluindo os onco-hematológicos.

O *American College of Sports Medicine* (ACSM) (SCHIMITZ, 2010) orienta que pacientes com câncer devem evitar a sedentarismo e que qualquer aumento do nível de atividade física pode promover benefícios à saúde, de modo que esses pacientes devem retornar às suas atividades diárias normais tão rápido quanto possível após cirurgias e continuar essas atividades durante tratamentos adjuvantes. Mais que isso, indica-se a realização de pelo menos 150 minutos de exercício aeróbico de moderada intensidade por semana ou 75 minutos de alta intensidade por semana; exercícios resistidos de moderada intensidade pelo menos duas vezes por semana; associar exercícios de flexibilidade nos dias de exercício. Especificamente para pacientes onco-hematológicos submetidos ao TCTH, a ACMS recomenda que os exercícios aeróbicos devam ser iniciados com intensidades leves, progredindo lentamente para maiores intensidades e durações.

Adicionalmente, em 2018 foi publicada recomendação do Grupo de Transplantes do Mediterrâneo Oriental (EBMT) (MOHAMMED, 2018) para reabilitação baseada em exercícios físicos de pacientes submetidos ao TCTH. Nessas recomendações, indica-se, de maneira geral, avaliação das capacidades físicas e funcionais pré-TCTH, protocolo de reabilitação durante a hospitalização e orientações para a alta hospitalar. Especificamente sobre a reabilitação, indica-se a realização de exercícios individualizados de fortalecimento, aeróbicos e de equilíbrio, considerando os valores de plaquetas a partir de 5000 células/mm<sup>3</sup> para indicação de exercícios físicos de muito leve, leve, moderada e alta intensidade.

Essas recomendações puderam ser desenvolvidas por meio de diferentes estudos realizados com essa população, que provaram a segurança e a viabilidade da reabilitação baseada em exercícios, bem como os efeitos positivos dessa intervenção sobre a saúde física e funcional. A seguir, será apresentado no Quadro 2 as características dos estudos que aplicaram a reabilitação baseada em exercícios físicos em pacientes antes, durante e após o TCTH. Os estudos serão apresentados, didaticamente, por ano crescente de publicação. Além disso, será apresentado em ordem de acordo com a fase do tratamento em que a reabilitação baseada em exercícios foi realizada: 1) pré-TCTH; 2) pré-, durante e pós-TCTH; 3) durante o TCTH; 4) durante e pós-TCTH; 5) pós-TCTH.



Quadro 2 - Características dos estudos que aplicaram a reabilitação baseada em exercícios físicos antes, durante e após o TCTH.

<i>Autor/Ano/Fase do TCTH</i>	<i>População de estudo</i>	<i>Intervenção</i>	<i>Principais resultados</i>
ALIBHAI (2015) Fase de indução (hospitalização)	Diagnóstico: LMA GT: 57 pacientes GC: 24 pacientes	GT: fortalecimento e alongamentos musculares; aeróbico (esteira/bicicleta, 4-5 x/semana, 30-60 min, PSE 3-6, 50-75% FC reserva) GC: orientações para caminhar livremente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• viabilidade (recrutamento=56%, aderência=54%)</li> <li>• ↑ capacidade funcional no GT</li> <li>• manutenção da força muscular no GT e ↓ no GC</li> <li>• sem efeitos significativos em fadiga, qualidade de vida, ansiedade/depressão</li> </ul>
VAN HAREN (2018) Pré-TCTH (autólogo e alogênico)	Diagnósticos: Linfomas, MM, SMD GT: 14 pacientes GC: 15 pacientes	GT: 4-6 semanas, 2 x/semana; aeróbico (bicicleta, 25 min, 75-85% FC máxima); resistido (5 exercícios, 3x8-12 repetições, 60-80% 1RM) GC: sem exercícios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• viabilidade (recrutamento=69%, atrito=14%, aderência=69%, sem eventos adversos)</li> <li>• sem efeitos significativos na força muscular, performance física, qualidade de vida e fadiga</li> </ul>
WISKEMANN (2011) Pré-TCTH, durante TCTH e pós-TCTH (alogênico)	Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, MM, AA, SMD GT: 40 pacientes GC: 40 pacientes	GT: pré (1-4 semanas), durante (individual) e depois (6-8 semanas); semi-supervisionado; aeróbico (esteira/bicicleta, 3-5x/semana, 20-40 min, Borg 12-14); resistido (2x/semana, 2-3x8-20 repetições, Borg 14-16); Pl>10000 céls/mm <sup>3</sup> , Hb>8 g/dL, sem sintomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aderência=87%</li> <li>• ↑ capacidade funcional no GT</li> <li>• ↓ fadiga no GT</li> <li>• sem efeitos significativos na força muscular, nível de atividade física e qualidade de vida</li> </ul>

		GC: reabilitação convencional (alongamentos, fortalecimentos), 2-3x/semana, porém mesmo acesso aos equipamentos	
WISKEMANN (2015) Pré-TCTH, durante TCTH e pós-TCTH (alógeno)	Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, MM, AA, SMD GT: 52 pacientes GC: 53 pacientes	GT: pré (1-4 semanas), durante (individual) e depois (6-8 semanas); semi-supervisionado; aeróbico (esteira/bicicleta, 3x/semana, 20-40 min, Borg 12-14); resistido (2-3x8-20 repetições, Borg 14-16); Pl>10000 céls/mm <sup>3</sup> , Hb>8 g/dL, sem sintomas GC: reabilitação convencional (alongamentos, fortalecimentos), 3x/semana, porém mesmo acesso aos equipamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ maior de força muscular e capacidade funcional em pacientes com pior vs. melhor performance física no início do estudo</li> <li>• ↑ maior de capacidade funcional em pacientes com pior performance física no início do estudo vs. GC</li> <li>• sem efeitos significativos para fadiga e qualidade de vida</li> </ul>
DIMEO (1997a) Durante o TCTH (autólogo)	Diagnósticos: tumores sólidos, Linfomas GT: 18 pacientes GC: 18 pacientes	GT: aeróbico (esteira, 6 semanas, ↑ progressivo da duração, 80% FC reserva) GC: movimentação ativa, porém sem aeróbico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ performance física no GT</li> <li>• ↑ níveis de Hb no GT</li> <li>• ↑ fadiga no GC</li> </ul>
DIMEO (1997b)	Diagnósticos: tumores sólidos	GT: aeróbico (diariamente, bicicleta de leito, 15 x 1 min a 50% FC reserva + 1 min de	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ maior de performance física no GC</li> </ul>

Durante o TCTH (autólogo)	GT:33 pacientes GC: 33 pacientes	recuperação entre as séries); $PI > 10000$ cél/ $mm^3$ , sem sintomas GC: cuidados usuais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ dias de neutropenia, plaquetopenia e hospitalização no GT</li> <li>• ↓ necessidade de transfusão de hemáceas e plaquetas no GT</li> <li>• ↓ sintomas (diarreia e dor) no GT</li> </ul>
KIM (2005a) Durante o TCTH (alogênico)	Diagnósticos: Leucemias, AA GT: 18 pacientes GC: 17 pacientes	GT: exercícios de controle respiratório, mobilizações articulares e alongamentos musculares globais (7 x/semana, 30 minutos, 6 semanas) GC: cuidados usuais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ depressão e ansiedade no GT</li> <li>• sem efeitos significativos em contagem de leucócitos</li> </ul>
KIM (2005b) Durante o TCTH (alogênico)	Diagnósticos: Leucemias, AA GT: 18 pacientes GC: 17 pacientes	GT: exercícios de controle respiratório, mobilizações articulares e alongamentos musculares globais (7 x/semana, 30 minutos, 6 semanas) GC: cuidados usuais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ severidade de fadiga (domínios afetivo, sensorial e cognitivo) no GT</li> </ul>
Kim (2005) Durante o TCTH (alogênico)	Diagnósticos: Leucemias, AA GT: 18 pacientes GC: 17 pacientes	GT: exercícios de controle respiratório, mobilizações articulares e alongamentos musculares globais (7 x/semana, 30 minutos, 6 semanas); GC: cuidados usuais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ contagem de linfócitos no GC e ↑ no GT</li> </ul>

<p>JARDEN (2007)</p> <p>Durante o TCTH (alogênico)</p>	<p>Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, MM, AA, Mielofibrose, SMD</p> <p>GT: 6 pacientes GC: 8 pacientes</p>	<p>GT: 5 x/semana; alongamentos e fortalecimentos musculares, relaxamento, educação em saúde, aeróbico (bicicleta, 15-30 min, 50-75% FC máxima); PI&gt;20000 céls/mm<sup>3</sup>, Hb&gt;5 g/dL, sem sintomas</p> <p>GC: orientações para realização de exercícios físicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• viabilidade (recrutamento=76%, atrito=46%, aderência=84%, sem eventos adversos)</li> <li>• ↑ performance física no GT</li> <li>• ↑ qualidade de vida no GT</li> <li>• ↓ fadiga no GT</li> </ul>
<p>JARDEN (2009)</p> <p>Durante o TCTH (alogênico)</p>	<p>Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, MM, AA, Mielofibrose, SMD</p> <p>GT: 21 pacientes GC: 21 pacientes</p>	<p>GT: 5 x/semana; alongamentos e fortalecimentos musculares, relaxamento, educação em saúde, aeróbico (bicicleta, 15-30 min, &lt;75% FC máxima, Borg 10-13); PI&gt;20000 céls/mm<sup>3</sup>, Hb&gt;5 g/dL, sem sintomas</p> <p>GC: mobilizações articulares, alongamentos musculares, massagem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• viabilidade (recrutamento=91%, atrito=19%)</li> <li>• ↑ performance física no GT</li> <li>• ↑ capacidade funcional no GT</li> <li>• ↑ força muscular no GT</li> <li>• ↑ qualidade de vida no GT</li> <li>• sem efeitos significativos na fadiga</li> </ul>
<p>ELTER (2009)</p> <p>Durante TCTH (alogênico)</p>	<p>Diagnósticos: Leucemias, Linfomas</p> <p>GT: 12 pacientes</p>	<p>GT: aeróbico (3 x/semana, 15-30 min, aproximadamente 7,4 semanas, intensidade submáxima); PI&gt;10000 céls/mm<sup>3</sup> (até PA=170x100 mmHg), Hb&gt;8 g/dL, sem sintomas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ performance física</li> <li>• ↑ intensidade do treinamento</li> </ul>

<p>BAUMANN (2010)</p> <p>Durante o TCTH (autólogo e alogênico)</p>	<p>Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, MM, SMD, SMP</p> <p>GT: 32 pacientes GC: 32 pacientes</p>	<p>GT: 5 x/semana, 2 x/dia; antes da consolidação (aeróbico 10-20 min, até pressão arterial de 150x90 mmHg); durante consolidação até pega medular (caminhada, fortalecimentos e alongamentos musculares)</p> <p>GC: movimentação ativa e/ou com pesos leves</p> <p>Pl&gt;10000 céls/mm<sup>3</sup>, Hb&gt;8 g/dL, sem sintomas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ performance física no GT</li> <li>• ↓ maior da força muscular no GC</li> <li>• ↑ qualidade de vida no GT</li> </ul>
<p>BAUMANN (2011)</p> <p>Durante o TCTH (alogênico)</p>	<p>Diagnósticos: Leucemias, MM, SMD</p> <p>GT: 17 pacientes GC: 16 pacientes</p>	<p>GT: alongamentos e fortalecimentos musculares, caminhada, aeróbico (bicicleta, 10-20 min, intensidade limitada por 150 bpm de frequência cardíaca e 150x90 mmHg de pressão arterial; Pl&gt;10000 céls/mm<sup>3</sup>, Hb&gt;8 g/dL, sem sintomas</p> <p>GC: alongamentos musculares, mobilizações articulares, coordenação motora e massagem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ performance física no GT e ↓ no GC</li> <li>• manutenção de força muscular e fadiga no GT e ↓ no GC</li> <li>• ↑ qualidade de vida (domínio emocional) no GT</li> </ul>

<p>ROSIPAL (2013) Durante o TCTH (autólogo e alogênico)</p>	<p>Diagnósticos: Leucemias e Linfomas GT: 18 pacientes</p>	<p>GT: reabilitação convencional (3 x/semana, exercícios de alongamentos e fortalecimentos musculares; supervisionado) + Nintendo Wii ou bicicleta ou bicicleta/Nintendo Wii ou Dance Pad (não supervisionado, orientado a realizar mais de 60 min/semana)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escolheu-se Nintendo Wii (28%), Dance Pad (0%), bicicleta (17%) e bicicleta/Nintendo Wii (44%)</li> <li>• 76% dos dias tiveram exercício físico</li> <li>• média de 36,5 min/dia de exercício</li> <li>• sem efeitos significativos na capacidade funciona, funcionalidade e qualidade de vida</li> </ul>
<p>OSCHLE (2013) Durante o TCTH (autólogo)</p>	<p>Diagnósticos: LMA, MM, LNH GT: 24 pacientes GC: 24 pacientes</p>	<p>GT: 5 x/semana; aeróbico (bicicleta, 10-20 min); resistido (3 exercícios de grandes grupos musculares, 20 min, 2x16-25 repetições, 40-60% 1RM); Pl&gt;20000 céls/mm<sup>3</sup>, Hb&gt;8 g/dL, sem sintomas GC: exercícios respiratórios sem carga resistiva</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ performance física no GT e ↓ no GC</li> <li>• ↑ força muscular no GT</li> <li>• ↑ qualidade de vida global no GT</li> <li>• ↑ fadiga (domínios cognitivo e psicossocial) no GC</li> </ul>
<p>MORISHITA (2013) Durante o TCTH (alogênico)</p>	<p>Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, SMD, MM GT: 227 pacientes</p>	<p>GT: antes do TCTH e após pega medular (alongamentos musculares; resistido – 60% 1RM, Borg 4; aeróbico – bicicleta, 40-60%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aderência=74%</li> <li>• ↓ menor de força muscular no GT</li> <li>• ↓ menor de capacidade funcional no GT</li> </ul>

	GC: 94 pacientes	FC reserva, 15-20 min); durante neutropenia (alongamentos e fortalecimentos musculares) GC: cuidados usuais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ menor de qualidade de vida (domínio físico) no GT</li> </ul>
TAKEYIO (2015) Durante o TCTH (alogênico)	Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, AA, SMD GT: 35 pacientes	GT: 40 min/dia, 5 x/semana; alongamentos e fortalecimentos musculares, equilíbrios, subir/descer degraus; aeróbico (caminhada ou bicicleta, 10-15 min, 60% FC reserva); PI>20000 céls/mm <sup>3</sup> , Hb>8 g/dL, sem sintomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aderência=70,8%</li> <li>• ↓ capacidade funcional</li> <li>• ↓ força muscular</li> <li>• ↓ massa magra tronco e MMSS, e manutenção de MMII</li> <li>• ↓ albumina</li> </ul>
FIORITTO (2019) Durante o TCTH (autólogo e alogênico)	Diagnósticos: Leucemia, Linfomas, MM, AA GT: 26 pacientes	GT: alongamentos e fortalecimentos musculares, coordenação motora, equilíbrio; aeróbico (bicicleta, 10-20 min, 5 x/semana, 50-70% FC reserva); PI>10000 céls/mm <sup>3</sup> , Hb>7 g/dL, sem sintoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• viabilidade (recrutamento=100%, aderência=86%, atrito=12%, sem eventos adversos)</li> <li>• ↑ força muscular</li> <li>• ↑ capacidade funcional</li> <li>• manutenção da qualidade de vida</li> </ul>
MELLO (2003) Durante e pós-TCTH (alogênico)	Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, AA, SMD GT: 9 pacientes	GT: mobilizações articulares, alongamentos musculares; aeróbico (caminhada na esteira, 70% FC reserva, com protocolo diferente em cada dia – 1) 5x3 min + 3 min de	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ menor da força muscular no GT</li> </ul>

	GC: 9 pacientes	recuperação; 2) 2x10 min; 3) 20 min contínuos); Pl>20000 céls/mm <sup>3</sup> , Hb>10 g/dL GC: sem exercícios	
DE FOR (2007) Durante a pós-TCTH (alogênico)	Diagnósticos: LMA e LLA GT: 51 pacientes GC: 49 pacientes	GT: aeróbico (caminhada, 15 min, 2 x/dia, semi-supervisionado) GC: sem orientações	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aderência=24%</li> <li>• ↑ nível de atividade física no GT</li> <li>• ↑ KPS no GT</li> <li>• ↑ percepção física/emocional no GT</li> </ul>
SCHUMACHER (2018) Durante e pós-TCTH (autólogo e alogênico)	Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, MM, SMD GT: 19 pacientes GC: 23 pacientes	GT: Nintendo Wii (5 x/semana, 30 min, exercícios de ping pong, boxe, frisbee, aeróbico e equilíbrio) GC: convencional (5 x/semana, 30 min, alongamentos e fortalecimentos musculares, mobilizações articulares, caminhada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ força muscular no GT e GC</li> <li>• ↓ capacidade funcional no GT e GC</li> <li>• ↓ estresse no GT e ↑ no GC</li> <li>• ↑ percepção de vitalidade no GT</li> <li>• sem efeitos significativos no nível de atividade física e qualidade de vida</li> </ul>
WILSON (2005) Pós-TCTH (autólogo e alogênico)	Diagnósticos: tumores sólidos, Linfomas, MM, LLA GT: 13 pacientes	GT: aeróbico (caminhada, bicicleta, 3 x/semana, 20 min, 12 semanas, semi-supervisionado por telefone, 40-60% FC reserva)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• viabilidade (recrutamento=76%, atrito=46%, aderência=84%, sem eventos adversos)</li> <li>• ↑ performance física</li> <li>• ↑ qualidade de vida e fadiga</li> </ul>



CARLSON (2006) Pós-TCTH (alogênico)	Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, MM, SMD GT: 12 pacientes	GT: aeróbico (bicicleta, 12 semanas, 3 x/semana, Borg 2-6, cada dia com protocolo: 1) 30 min com Borg 2; 2) 15 min com Borg 6); 3) 20 min com Borg 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aderência=90%</li> <li>• ↑ performance física</li> <li>• ↑ humor</li> <li>• ↓ fadiga</li> </ul>
KNOLS (2011) Pós-TCTH (autólogo e alogênico)	Diagnósticos: tumores sólidos, Linfomas, MM, Amiloidose GT: 64 pacientes GC: 67 pacientes	GT: 12 semanas, 2 x/semana; fortalecimentos musculares + aeróbico (20 min, 50-80% FC reserva) GC: cuidados usuais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• viabilidade (atrito=11%, aderência=85%, sem eventos adversos)</li> <li>• ↑ força muscular no GT</li> <li>• ↑ capacidade funcional no GT</li> <li>• ↑ velocidade de marcha no GT</li> <li>• sem efeitos significativos para qualidade de vida, fadiga e composição corporal</li> </ul>
WISKEMANN (2015) Pós-TCTH (alogênico)	Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, MM, AA, SMD GT: 50 pacientes GC: 53 pacientes	GT: 8 semanas, semi-supervisionado; aeróbico (esteira/bicicleta, 3-5x/semana, 20-40 min, Borg 12-14); resistido (2x/semana, 2-3x8-20 repetições, Borg 14-16); Pl>10000 céls/mm <sup>3</sup> , Hb>8 g/dL, sem sintomas GC: orientações	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aderência=83-91%</li> <li>• ↓ mortalidade no GT</li> <li>• ↓ taxa de eventos adversos no GT</li> </ul>
HACKER (2016) Pós-TCTH (autólogo, alogênico, haploidêntico)	Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, MM, SMD GT: 37 pacientes	GT: resistido (3 x/semana, 6 semanas, Borg 13, semi-supervisionado; grandes grupos musculares de MMSS, tronco e MMSS; uso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aderência=85%</li> <li>• ↑ nível de atividade física no GT</li> <li>• ↑ velocidade de marcha no GT e ↓ no GC</li> <li>• ↓ fadiga mental no GT</li> </ul>

	GC: 38 pacientes	de bandagens elásticas com progressão gradual da resistência + peso do corpo) GC: orientações, educação em saúde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• manutenção da funcionalidade no GT e ↓ no GC</li> </ul>
BARGI (2016) Pós-TCTH (alogênico)	Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, MM, SMD GT: 20 pacientes GC: 18 pacientes	GT: treinamento muscular inspiratório (40% PIM, 16 semanas, 7 x/semana, 30 min, 25-30 respirações + 5-10 s de recuperação, semi-supervisionado) GC: treinamento muscular inspiratório (5% PIM, mesmo protocolo do GT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ PIM no GT</li> <li>• ↑ PEM no GT e GC</li> <li>• ↑ capacidade funcional no GT</li> <li>• ↑ qualidade de vida no GT</li> <li>• ↓ dispneia no GT</li> <li>• ↓ fadiga no GT</li> <li>• ↓ depressão no GT</li> <li>• sem efeitos significativos na força muscular e função pulmonar</li> </ul>
PETERS (2018) Pós-TCTH (auótlgo e alogênico)	Diagnósticos: Leucemias, Linfomas, MM, SMD GT: 33 pacientes	GT: resistido (6 semanas, 3 x/semana, 20 min, moderada intensidade, grandes grupos musculares de MMSS, tronco e MMII) GC: educação em saúde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• viabilidade (recrutamento=71%, atrito=11%, aderência=89%)</li> </ul>

	GC: 34 pacientes		
--	------------------	--	--

Fonte: Elaborado pelo autor.

MM = Mieloma Múltiplo; SMD = Síndrome Mielodisplásica; SMP = Síndrome Mieloproliferativa; LNH = Linfoma Não-Hodgkin; LMA = Leucemia Mielóide Aguda; LLA = Leucemia Linfóide Aguda; AA = Anemia Aplásica; GC = Grupo Controle; GT = Grupo Treinamento; Hb = hemoglobina; Pl = plaquetas; FC = frequência cardíaca; PSE = percepção subjetiva de esforço; RM = repetição máxima; MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores.

Entre os estudos citados no Quadro 2, a maioria avaliou o impacto da realização de exercícios aeróbicos e de fortalecimento da musculatura periférica na saúde física e funcional dos pacientes onco-hematológicos. Entretanto, outra intervenção que tem sido incluída nos programas de reabilitação em diferentes populações é o treinamento muscular inspiratório.

## 1.8 TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO

O treinamento muscular inspiratório (TMI) é realizado por um ato respiratório contra uma carga externa inspiratória oferecida por diferentes dispositivos. Esse tipo de intervenção é considerado simples de ser aplicado e representa uma intervenção de baixo custo, considerada relevante no cenário da reabilitação (SEIXAS, 2019). O TMI tem sido aplicado em populações com diferentes doenças, mostrando resultados positivos na saúde dos participantes (PLENTZ, 2012; ILLI, 2012; FERREIRA, 2013; KAMINSKI, 2015; SHEI, 2016; DELLWEG, 2017). De fato, recente revisão sistemática realizada por nosso grupo de pesquisa mostrou que o TMI contribuiu para o aumento da força muscular inspiratória em idosos (SEIXAS, 2019). O impacto do TMI também já foi investigado em pacientes que já realizaram TCTH. Em estudo de Bargi (2015), os pacientes que realizaram o transplante foram abordados após 100 dias da alta hospitalar e deram início ao protocolo de treinamento muscular inspiratório, o qual durou seis semanas. Os resultados apresentados pelos pesquisadores mostraram melhora da força muscular respiratória, da capacidade funcional e da sensação de dispneia e fadiga no grupo de pacientes que realizaram o treinamento com carga resistiva de 40% da pressão inspiratória máxima, comparados aos pacientes que realizaram o mesmo treinamento, mas com carga resistiva mínima. Ainda, recente revisão sistemática com meta-análise mostrou impactos interessantes do TMI também em relação ao sistema cardiovascular (CIPRIANO, 2019). Aparentemente, o TMI é capaz de reduzir os níveis de frequência cardíaca e pressão arterial diastólica, o que pode ser interessante para pacientes submetidos ao TCTH, haja vista o impacto da hospitalização para TCTH no sistema cardiovascular desses pacientes. Assim, tendo em vista os benefícios do TMI em diversas populações e em pacientes submetidos ao TCTH após a alta hospitalar, torna-se relevante conhecer se a adição do TMI no programa de reabilitação é capaz de oferecer benefícios a pacientes hospitalizados para a realização do TCTH.

Uma possível preocupação para aplicação do TMI em pacientes hospitalizados para realização do TCTH é a condição clínica desses pacientes. Uma vez hospitalizados e submetidos ao regime de condicionamento, comumente, esses pacientes apresentam efeitos adversos relacionados à quimioterapia, como ocorrência de náuseas, vômito, diarreia, má

nutrição e mucosite. Além disso, os efeitos mieloablativos da quimioterapia causam redução dos níveis de hemoglobina e plaquetas, o que pode oferecer risco aos pacientes, principalmente durante situações de estresse físico, como durante o exercício físico (WAHLANG, 2017). Na literatura, dois estudos recentemente publicados avaliaram a viabilidade e segurança da aplicação do TMI em pacientes hospitalizados em enfermaria geral (NEPOMUCENO, 2017) e em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) (VORONA, 2018). Nesses perfis de pacientes, o TMI mostrou-se viável e seguro, com pouca ocorrência de eventos adversos. No entanto, considerando a especificidade do paciente internado para o TCTH, é importante avaliar se a aplicação do TMI nessa população é viável e segura.

O TMI parece melhorar também a atuação autonômica sobre o coração. Já foi provado que uma sessão de exercício muscular inspiratório aumenta significativamente medidas da variabilidade da frequência cardíaca, que refletem a modulação parassimpática do sistema nervoso autônomo sobre o coração, em indivíduos fumantes (RODRIGUES, 2013). Ademais, em diferentes populações e prescrições do treinamento muscular inspiratório, o efeito dessa intervenção se mostrou eficaz na melhora do controle autonômico cardiovascular (FERREIRA, 2013; VRANISH, 2016). No entanto, os estudos que avaliaram os efeitos do TMI sobre o controle autonômico foram realizados com amostras heterogêneas e metodologias diversas, sendo necessária a avaliação do nível de evidência desses estudos e da real efetividade da aplicação do TMI no SNA.

## 2 OBJETIVOS

Os objetivos da presente tese estão apresentados a seguir.

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a capacidade funcional, qualidade de vida, controle autonômico e efeitos do TMI em variáveis de saúde global em pacientes hospitalizados submetidos ao TCTH.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar a associação entre mudanças na capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes hospitalizados para o TCTH (artigo 1).

Avaliar os efeitos precoces do TCTH sobre o controle autonômico (artigo 2).

Revisar os efeitos do TMI no controle autonômico (artigo 3).

Avaliar a viabilidade e segurança do uso do TMI em protocolo de reabilitação de pacientes hospitalizados para o TCTH (artigo 4).

Avaliar os efeitos do TMI na saúde global de pacientes hospitalizados para o TCTH (artigo 5).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais e métodos desenvolvidos na presente tese estão apresentados a seguir.

#### 3.1 DESENHO DE ESTUDO

O estudo tem desenho prospectivo, randomizado, controlado e recrutou amostra consecutiva de pacientes internados na Unidade de Transplante de Medula Óssea, do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Juiz de Fora (UTMO-HU-UFJF-EBSERH). A coleta de dados foi realizada de novembro/2017 a dezembro/2019. Os pacientes foram acompanhados desde a admissão até a alta hospitalar e randomizados para o Grupo TMI (reabilitação física convencional + treinamento muscular inspiratório) ou Grupo Controle (CON; reabilitação física convencional) por meio de sorteios realizados em envelopes opacos e selados. A randomização foi estratificada por sexo (homem e mulher) e tipo de TCTH a ser realizado (autólogo e alogênico).

O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (2.354.808). Ademais, o estudo foi registrado no [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03373526).

#### 3.2 AMOSTRA

Foram incluídos pacientes internados para a realização do TCTH alogênico ou autólogo, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, não tabagistas e/ou etilistas, sedentários há pelo menos três meses prévios à internação, que não apresentassem limitações ortopédicas e/ou alterações cognitivas que inviabilizassem a reabilitação e o entendimento dos instrumentos de avaliação. Pacientes foram excluídos se apresentassem doença cardíaca, doenças pulmonares, metástases e doença do enxerto contra o hospedeiro à admissão ou durante a internação hospitalar. Para participar da pesquisa, todos os voluntários leram, concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

#### 3.3 PROCEDIMENTOS

Nas próximas subseções estão apresentados os procedimentos realizados na presente tese.

### 3.3.1 Entrevista

Os voluntários foram entrevistados e realizaram exame físico direcionado (Apêndice 2). Todos os voluntários responderam ao questionário de Baecke (Anexo 1) para investigação dos níveis de atividade física habitual (FLORINDO, 2003).

### 3.3.2 Avaliação da viabilidade e segurança do estudo

A viabilidade do estudo foi verificada por: 1) recrutamento (recrutamento de, no mínimo, 60% dos pacientes elegíveis); 2) aderência (número de minutos/sessões realizadas dividido pelo número de minutos/sessões realizadas; realização de, no mínimo, 70% do número total de minutos das intervenções programadas); 3) atrito (adequado quando até 30% dos pacientes incluídos não concluíram a intervenção) (FIORITTO, 2019).

A segurança foi verificada pelo número de reações espontâneas e/ou não esperadas e eventos adversos decorrentes das intervenções propostas. Para isso, foram considerados os eventos adversos ocorridos durante e uma hora após a realização do protocolo de treinamento físico. Os eventos adversos avaliados foram: pressão arterial maior que 170/100 mmHg, desaturação de oxigênio maior que 4%, dor torácica ou musculoesquelética severa, dispneia maior que 6 na Escala de Borg, tontura, náusea, vômito, epistaxe ou outro sangramento, perda e/ou obstrução do acesso venoso central/periférico. Os prontuários médicos foram verificados diariamente para conhecimento da ocorrência dos eventos adversos após o atendimento fisioterapêutico (FIORITTO, 2019).

### 3.3.3 Avaliação da qualidade de vida

Utilizou-se o *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC-QLQ-C30) (Anexo 2), multidimensional, auto-administrável e validado para a população brasileira. O questionário é composto por questões que avaliam a última semana do entrevistado por meio de escala Likert (varia de 1 a 4), sendo dividido em três escalas: saúde global, funcional e sintomas. A escala funcional é dividida em cinco subescalas (função física, desempenho de papel, função emocional, função cognitiva e função social) e a escala de sintomas em três subescalas multi-itens (fadiga, náusea/vômitos e dor) e cinco subescalas de item único (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação e diarreia), além de um item único relacionado à dificuldade financeira. As escalas e subescalas foram avaliadas por meio de



escores que variam de 0 a 100. Nas duas primeiras escalas, quanto maior o valor do escore, melhor a qualidade de vida. Na última escala, quanto maior o escore de sintomas, pior a qualidade de vida (PAIS-RIBEIRO, 2009).

### **3.3.4 Avaliação da fadiga**

A fadiga foi avaliada pelo questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue* (FACT-F) (Anexo 3), validado para a língua portuguesa em pacientes brasileiros com câncer, o qual investiga 13 sintomas de fadiga, com alta consistência interna e forte associação com outros métodos de avaliação de fadiga e sintomas relacionados à anemia. Para esse questionário, maiores valores de escore total indicam baixo nível de fadiga e melhor qualidade de vida (ISHIKAWA, 2010).

### **3.3.5 Avaliação antropométrica**

Foram coletados do prontuário a estatura (E) e massa corporal (MC), os quais foram avaliados pela equipe de enfermagem em estadiômetro acoplado à balança. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir da equação:  $IMC=MC/E^2$ .

### **3.3.6 Avaliação de variáveis hematológicas, sintomas clínicos, duração da neutropenia e duração da internação hospitalar**

Foram consultados e coletados os dados de prontuários dos pacientes para avaliação das variáveis hematológicas, da presença de sintomas clínicos (diarreia, constipação, náuseas, vômitos, dor e fadiga), duração da neutropenia e duração da internação hospitalar nos prontuários dos pacientes, diariamente, desde o dia da admissão até o dia da alta hospitalar.

### **3.3.7 Avaliação da força muscular periférica**

Para estimar a força muscular de membros inferiores (MMII) foi utilizado o Teste de Sentar e Levantar (Figura 2). Neste teste, o participante é orientado a levantar e sentar, com os braços cruzados sobre a região ântero-superior do tronco, partindo da posição sentada com quadris e joelhos a 90°. Mensurou-se o número de repetições de sentar e levantar durante 1 minuto, assim como o tempo para realização da 10ª repetição do ciclo sentar-levantar

(VAIDYA, 2016). Para esse teste, considera-se que quanto maior o número de repetições realizadas em um minuto, assim como quanto menor o tempo para realização da 10ª repetição, maior a força muscular de MMII. Esse teste é considerado aplicável e válido para diversas populações, como em pacientes com câncer, doença pulmonar crônica e doenças cardiovasculares (VAIDYA, 2016).

Figura 2 - Avaliação da força muscular de MMII por meio do Teste de Sentar e Levantar.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Para a avaliação da força muscular de membros superiores (MMSS) foi calculado o valor médio de três tentativas máximas de exercício de prensão de mão, com o membro dominante, por meio do dinamômetro de membros superiores da marca Sammons Preston Roylan® (Bolingbrook, Illinois, EUA) (Figura 3). Esse teste foi realizado de acordo com o indicado pela *American Society of Hand Therapists*. Para esse teste, quanto maior o valor apresentado, maior a força muscular de MMSS (CELIS-MORALES, 2017).

Figura 3 - Avaliação da força muscular de MMSS por meio do teste de prensão de mão.



Fonte: Elaborado pelo autor.

### 3.3.8 Avaliação da força muscular respiratória

A pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>) e a pressão expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>) foram mensuradas através da manovacuometria digital (MVD300®) (Figura 4). A PI<sub>máx</sub> foi obtida a partir do volume residual e a PE<sub>máx</sub> foi obtida a partir da capacidade pulmonar total, com os indivíduos usando um clip nasal e bocal com superfície rígida de plástico. A força deveria ser sustentada por pelo menos um segundo. Os voluntários realizaram de três a cinco manobras aceitáveis e reprodutíveis, ou seja, com diferenças de 10% ou menos entre os valores obtidos. Foi adotado intervalo de um minuto entre as tentativas e registrado o valor mais alto, que foi considerado a maior força muscular inspiratória ou expiratória realizada (ERS, 2019).

Figura 4 - Avaliação da força muscular respiratória por meio da manovacuometria.



Fonte: Elaborado pelo autor.

### 3.3.9 Avaliação da capacidade funcional

A capacidade funcional foi avaliada por meio do Teste do Degrau de 6 minutos (TD6) (Figura 5). O TD6 é um procedimento simplificado de avaliação da capacidade funcional, frequentemente empregado no meio clínico pela sua facilidade de execução no ambiente hospitalar. Foi realizado durante 6 minutos, com o ritmo determinado pelo paciente, sendo o número total de degraus subidos e descidos considerado como resultado do teste. Utilizou-se um degrau de 20 cm de altura, com plataforma emborrachada e apoios laterais, sendo o TD6 conduzido de acordo com a padronização da *American Thoracic Society* (ATS) para o Teste de Caminhada de 6 minutos (ATS, 2002). O número de degraus subidos e descidos com as duas pernas foi registrado e caso apenas uma das pernas tenha subido no momento da interrupção

considerou-se  $\frac{1}{2}$  degrau subido. Assim, quanto maior o número de degraus, maior a capacidade funcional do paciente (ARCURI, 2016; COSTA, 2017; JONES, 1987; PESSOA, 2014).

Figura 5 - Avaliação da capacidade funcional por meio do Teste de Degrau de 6 minutos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Ainda, para avaliação da mobilidade funcional foi aplicado o *Timed Up and Go test* (MARTINEZ, 2016) (Figura 6). O teste foi iniciado com o paciente sentado. O paciente foi instruído a se levantar, caminhar 3 metros, girar 180°, retornar para o assento em que iniciou o teste e se sentar novamente. Solicitou-se ao paciente que realizasse o teste de maneira rápida e segura, sem utilizar as mãos para se levantar e sentar. Foi mensurado o tempo gasto para realização do teste. Nesse teste, quanto menor o tempo para realização do teste, melhor a funcionalidade do paciente.

Figura 6 - Avaliação da mobilidade funcional por meio do *Timed Up and Go test*.



Fonte: Elaborado pelo autor.

### 3.3.10 Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca

Foi aplicado o método oscilométrico, por meio do aparelho DIXTAL2022®, no qual o manguito foi posicionado no membro superior direito do voluntário, aferindo a pressão arterial automaticamente (ALMEIDA, 2017) (Figura 7).

A frequência cardíaca foi avaliada continuamente por meio de derivação padrão do cabo de vias do eletrocardiograma do monitor multiparamétrico DIXTAL 2022® e registrada no momento de aquisição dos valores de pressão arterial (ALMEIDA, 2017) (Figura 7).

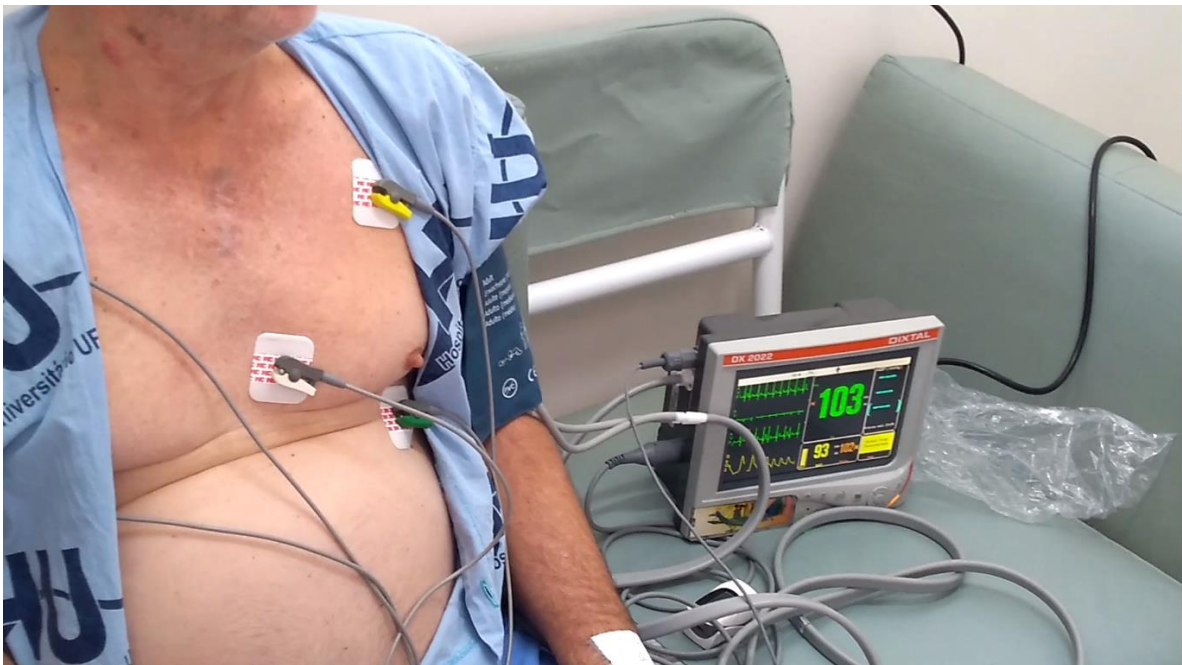


### 3.3.11 Avaliação da frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio

A frequência respiratória foi avaliada com o paciente em postura sentada, durante um minuto, por observação do avaliador (Figura 7).

A saturação periférica de oxigênio foi avaliada por oxímetro do monitor multiparamétrico DIXTAL 2022® e registrada no momento em que a frequência respiratória foi medida (Figura 7).

Figura 7 - Avaliação da pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio.



Fonte: Elaborado pelo autor.

### 3.3.12 Avaliação do controle autonômico cardíaco

A avaliação do controle autonômico cardíaco foi realizada pelo método indireto da variabilidade da frequência cardíaca (TASK FORCE, 1996). Inicialmente, foram coletados os batimentos cardíacos com o voluntário em repouso através do cardiofrequencímetro da marca Polar® (modelo RS800cx), durante 10 minutos (Figura 8). Os valores pontuais dos intervalos entre cada batimento cardíaco (iRR) coletados foram direcionados ao microcomputador, pela transmissão de dados do receptor de pulso para o software *Polar Pro Trainer 5*.

Os dados do repouso foram transferidos para o *software Kubios HRV Analysis*, versão 3.0.2. Nesse *software* foram selecionados os últimos cinco minutos de cada sinal para análise. Então, foi realizada correção de artefatos utilizando o filtro de nível médio do *software* e foram calculados os índices de VFC no domínio do tempo: MNN (duração média dos intervalos RR normais), SDNN (desvio padrão dos intervalos RR normais), RMSSD (raiz média quadrática dos batimentos cardíacos sucessivos), pNN50 (número de vezes que iNN sucessivos apresentam diferença de duração superior a 50 ms dividido pelo número de batimentos) (TASK FORCE, 1996). A densidade espectral de potência foi estimada pelo método não paramétrico da transformada rápida de Fourier, após a remoção do componente de tendência (*detrend*) da série temporal, pelo método de suavização a priori, e a decimação a frequência de 4Hz, utilizando interpolação por *spline* cúbica. No domínio da frequência, foram consideradas as bandas de baixa (LF – entre 0,04 e 0,15 Hz) e alta frequência (HF – entre 0,15 e 0,4 Hz) do espectro de potência, expressas em potência absoluta ( $\text{ms}^2$ ) e em unidades normalizadas (n.u.), além da razão LF/HF (Figura 9) (TASK FORCE, 1996).

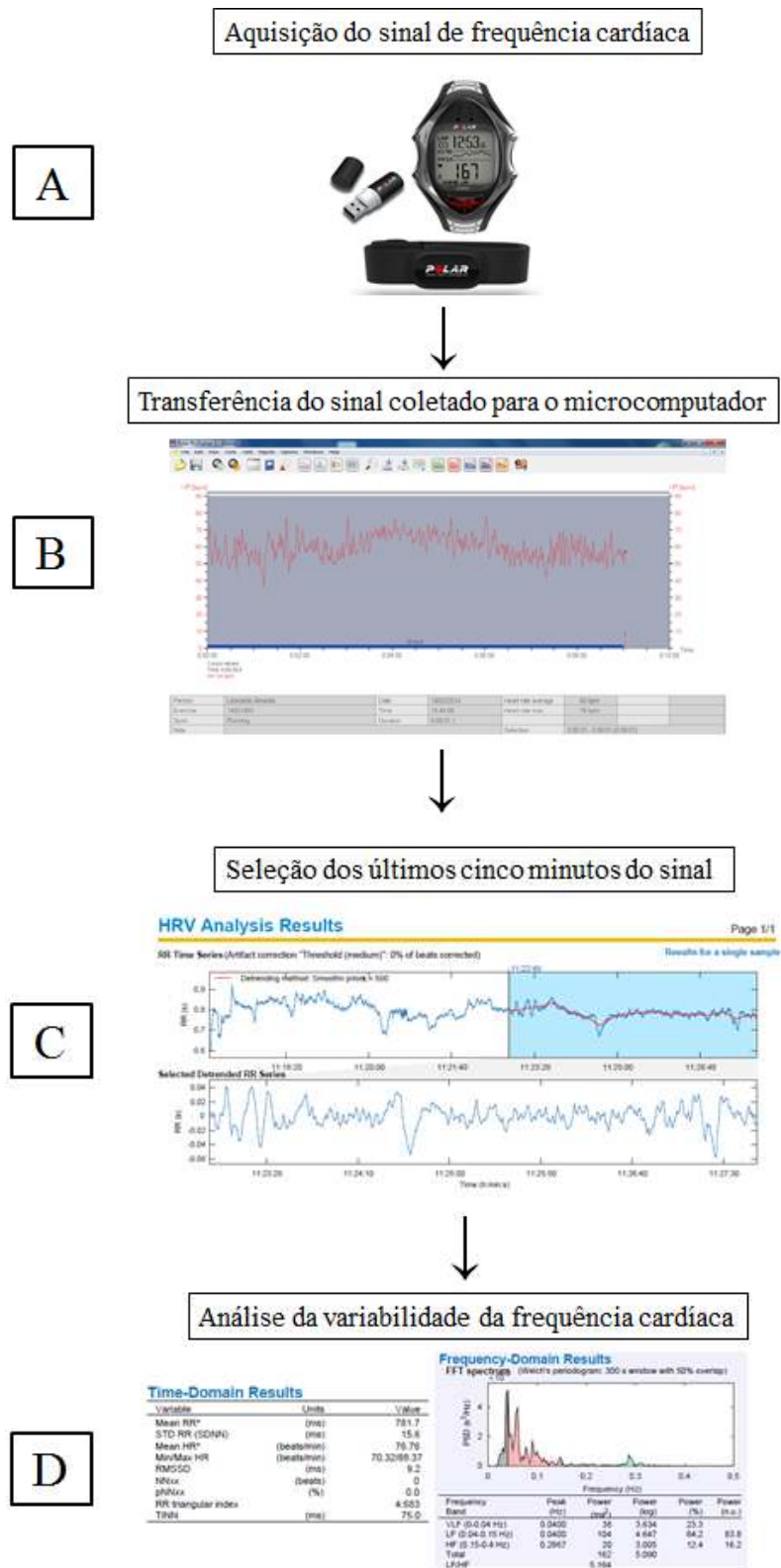
Figura 8 - Coleta dos intervalos entre os iRR.



Fonte: Elaborado pelo autor.



Figura 9 - Rotina para análise controle autônomo cardíaco.

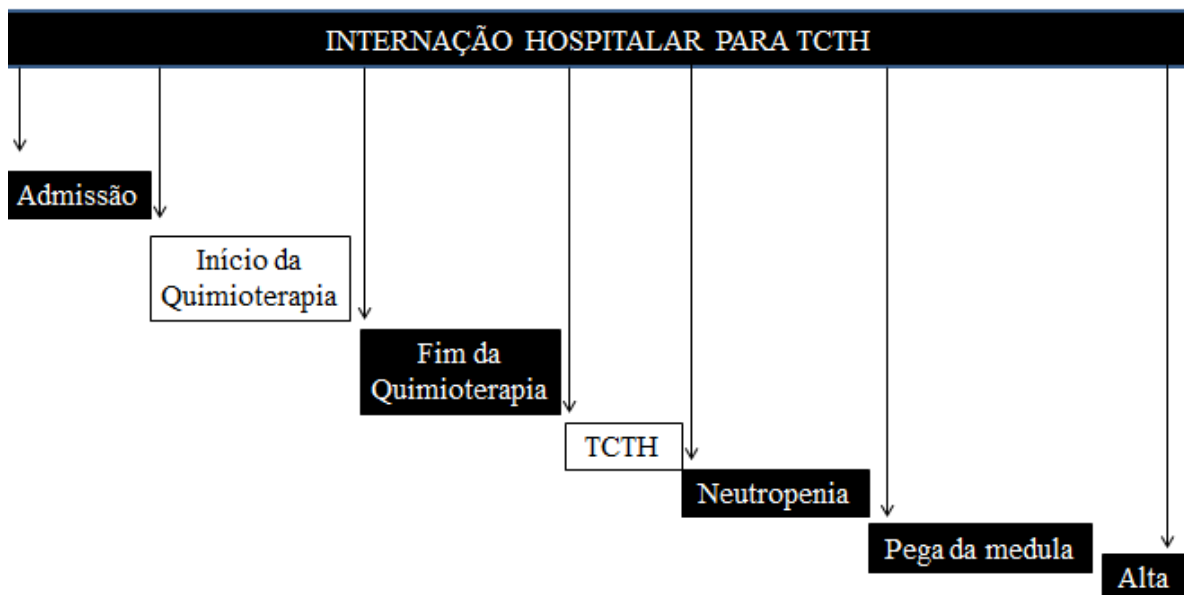


Fonte: Elaborado pelo autor. A = cardiofrequencímetro *Polar RS800CX*. B = *software Polar Pro Trainer 5*. C e. D = *software Kubius HRV Analysis 3.0.2*.

### 3.3.13 Avaliação do perfil do controle autonômico cardíaco durante internação para TCTH

O controle autonômico cardíaco dos pacientes internados para TCTH foi avaliado após registro contínuo da frequência cardíaca por 10 minutos, com o paciente deitado e em repouso, nos dias da admissão hospitalar, do fim da quimioterapia, do início da neutropenia, pega da enxertia (ou pega da medula) e no dia da alta hospitalar (Figura 10).

Figura 10 - Avaliação do perfil do controle autonômico cardíaco ao longo da internação hospitalar (em preto).



Fonte: Elaborado pelo autor.

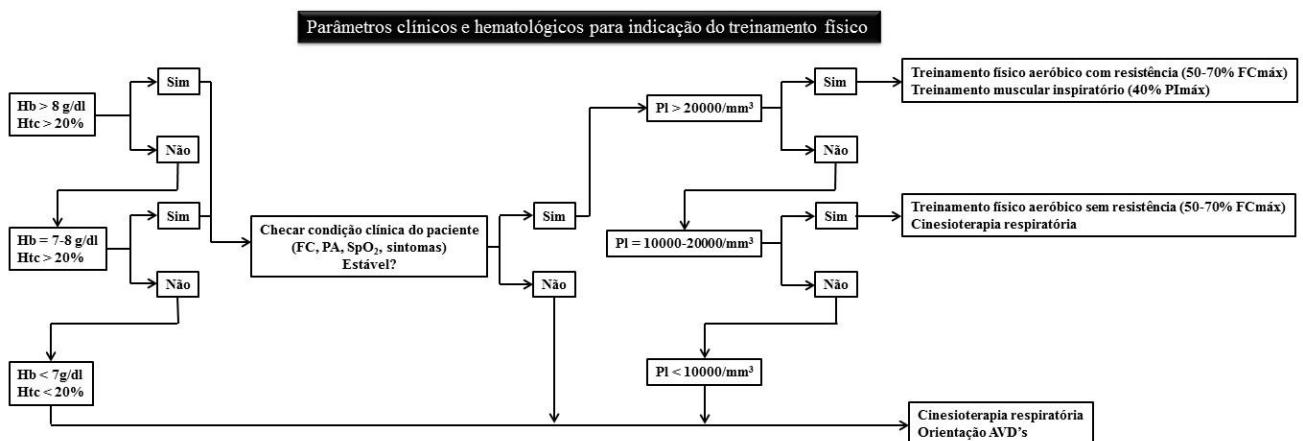
### 3.3.14 Protocolo de reabilitação física convencional

Todos os pacientes internados na Unidade de Transplante de Medula Óssea participaram do protocolo de reabilitação física convencional, como indicado pelo Procedimento Operacional Padrão do Setor de Fisioterapia, da Unidade de Reabilitação, do HU-UFJF-EBSEH (SCHUMARCHER, 2018; FIORITTO, 2019; MOHAMMED, 2019). A indicação e a intensidade da reabilitação foram reavaliadas diariamente com base nos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes como mostra a Figura 11.

A reabilitação física convencional foi realizada cinco vezes por semana, uma vez ao dia e planejado da seguinte forma: 1) aquecimento com duração de 5 a 10 minutos, composto por

exercícios de coordenação, equilíbrio e exercícios resistidos envolvendo grandes grupos musculares, de acordo com as necessidades individuais identificadas no dia da avaliação e diariamente (Figura 12); 2) exercício físico aeróbico de moderada intensidade com duração de 10 a 20 minutos e realizado em cicloergômetro ativo de membros inferiores (Figura 13); 3) desaquecimento com duração de 5 a 10 minutos, composto por alongamentos dos grupos musculares envolvidos e exercícios respiratórios (respiração frenolabial, respiração diafragmática e respiração fracionada) até que os sinais vitais retornassem aos valores basais (Figura 14).

Figura 11 - Parâmetros clínicos e hematológicos para indicação dos protocolos de intervenção.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Hb = hemoglobina; Htc = hematócrito; Pl = plaquetas; FC = frequência cardíaca; PA = pressão arterial; SpO<sub>2</sub> = saturação de oxigênio; FCmáx = frequência cardíaca máxima; PImáx = pressão inspiratória máxima; AVDs = atividades de vida diária.

Figura 12 - Exercícios realizados durante aquecimento do protocolo de reabilitação física convencional.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Durante o exercício físico aeróbico foram registradas frequência cardíaca e saturação de pulso de oxigênio ( $SpO_2$ ) a cada 2 minutos, além de pressão arterial e escala subjetiva de esforço e dispneia (BORG modificada – Anexo 4) a cada 5 minutos.

A zona alvo de exercício aeróbico foi calculada entre 50% a 70% da frequência cardíaca de reserva, caracterizando o exercício aeróbico de intensidade moderada. Esse cálculo foi realizado diariamente a partir da frequência cardíaca máxima ( $220 - \text{idade}$ ) e pela fórmula de Karvonen:  $[(\text{frequência cardíaca máxima} - \text{frequência cardíaca de repouso}) \times (\text{zona alvo de treinamento})] + \text{frequência cardíaca de repouso}$ .

Adicionalmente, os pacientes realizaram exercícios funcionais aos finais de semana, por meio de exercícios que mimetizavam atividades básicas de vida diária, quando indicado.

Figura 13 - Exercício aeróbico do protocolo de reabilitação física convencional realizado em cicloergômetro de MMII.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 14 - Exercícios realizados durante desaquecimento do protocolo de reabilitação física convencional.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os critérios clínicos de segurança para contraindicação ou interrupção do protocolo de intervenção foram: aumento da frequência cardíaca acima de 20% da zona-alvo de treinamento, pressão arterial sistólica menor que 90 ou maior que 160mmHg, SpO2 menor que 90% ou dessaturação maior que 4% durante o exercício físico, dor musculoesquelética intensa, opressão torácica, dispneia ou cansaço importantes (maior que 6 na Escala de Borg), tontura, náusea, vômito, epistaxe ou qualquer sangramento ativo, perda ou obstrução do cateter de acesso central ou periférico, perda ou obstrução da sonda vesical de demora ou sonda nasogástrica/enteral e/ou a pedido do paciente.

### **3.3.15 Protocolo de treinamento muscular inspiratório**

No dia da admissão e diariamente os pacientes foram familiarizados com a técnica correta para treinamento muscular inspiratório, utilizando o aparelho incentivador respiratório de carga pressórica linear (*POWERbreathe*®). O protocolo de treinamento muscular inspiratório foi realizado utilizando o mesmo aparelho, respirando por bocal. Os indivíduos foram instruídos a manter respiração diafragmática, mantendo frequência respiratória entre 15 e 20 irpm, totalizando 10-20 minutos diários de treinamento. Esse protocolo foi aplicado enquanto o paciente estava hospitalizado, com frequência semanal de cinco dias (Figura 15). O protocolo foi realizado na posição sentada, com apoio para os pés e tronco, com carga estabelecida de 40% da P<sub>Imáx</sub> para o grupo TMI, mesma carga de treinamento utilizada no estudo de Bargi (2016), desenvolvido com pacientes treinados 100 dias após a alta hospitalar para TCTH alogênico.

A indicação e a intensidade do treinamento muscular inspiratório foram reavaliadas diariamente com base nos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes como mostra a Figura 11. Os critérios clínicos de segurança para contraindicação ou interrupção do protocolo de intervenção foram aumento da frequência cardíaca acima de 20% da zona-alvo de treinamento, pressão arterial sistólica < 90 ou >160mmHg, SpO2 menor que 90% ou dessaturação maior que 4%, dor musculoesquelética intensa, opressão torácica, dispneia ou cansaço importantes (maior que 6 na Escala de Borg), tontura, náusea, vômito, epistaxe ou qualquer sangramento ativo, perda ou obstrução do cateter de acesso central ou periférico, perda ou obstrução da sonda vesical de demora ou sonda nasogástrica/enteral e/ou a pedido do paciente.



Figura 15 - Treinamento muscular inspiratório realizado com incentivador inspiratório.



Fonte: Elaborado pelo autor.

### 3.3.16 Protocolo experimental

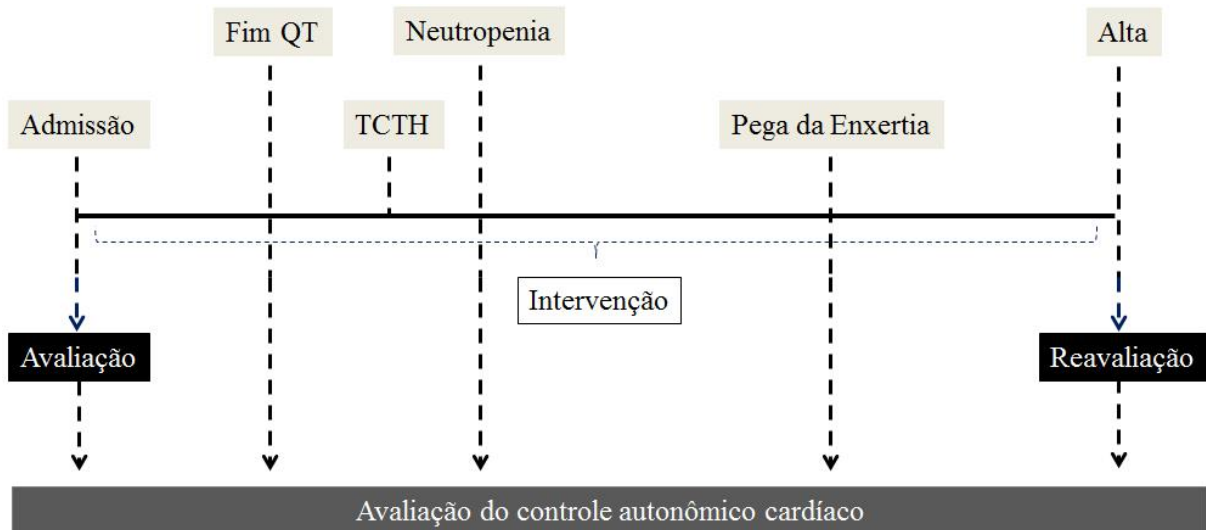
No dia da admissão hospitalar, os voluntários foram esclarecidos sobre todos os procedimentos acerca da participação na pesquisa. A partir da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os voluntários foram avaliados por entrevista, aplicação de questionários de nível de atividade física, de fadiga e de qualidade de vida, avaliação dos sinais vitais, verificação da força muscular periférica e respiratória, e avaliação da capacidade funcional e funcionalidade.

Após os procedimentos supracitados, os voluntários realizaram o protocolo estipulado para o grupo TMI ou CON durante toda a internação hospitalar.

Durante a hospitalização, os pacientes foram avaliados quanto ao controle autonômico cardíaco nos dias de admissão, no término da quimioterapia, no início da neutropenia, na pega da enxertia e na alta hospitalar.

Um dia antes da alta hospitalar, os pacientes realizaram os mesmos procedimentos de avaliação realizados no dia da admissão hospitalar. O protocolo experimental está esquematizado na Figura 16.

Figura 16 - Protocolo experimental do estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

QT = quimioterapia; TCTH = transplante de células-tronco hematopoiéticas.

### 3.3.17 Análise estatística

Toda a análise estatística foi realizada no *software* STATISTICA (versão 8.0, StatSoft, EUA). Os resultados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão, intervalo de confiança 95%, mediana (percentil 25% - 75%) ou porcentagem. As variáveis categóricas foram submetidas ao  $\chi^2$  ou teste *Fisher*. As variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e de sessões de intervenção foram avaliadas pelo teste t de *Student*. As diferenças entre os grupos na admissão e alta hospitalar foram verificadas pelo *two-way ANOVA* para medidas repetidas (grupo vs. tempo) (artigos 1, 2, 4, 5). O comportamento do controle autônomo ao longo da hospitalização foi analisado pelo *ANOVA* para medidas repetidas (artigo 2). As múltiplas comparações *post hoc* foram avaliadas pelo *Fisher LSD*. Considerou-se significância estatística quando  $P < 0,05$  (artigos 1, 2, 4, 5). Os dados foram analisados como intenção de tratamento (artigos 4 e 5).

Os dados também foram avaliados por medidas de tamanho de efeito. Para isso, foi avaliado os valores de  $\eta^2$ , considerando-se os valores de ponto de corte para efeitos pequenos (0,01), médios (0,06) e grandes (0,14).



#### 4 ARTIGO 1

**Artigo original formatado e publicado no periódico *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation***

**Fator de Impacto: 1,908; Qualis (área 21): A1**

***Am J Phys Med Rehabil* 2019; 98 (6): 450-455**

#### **Functional capacity change impacts the quality of life of hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation**

Leonardo Barbosa de Almeida, M.S.<sup>1</sup>, Pedro Augusto de Carvalho Mira, Ph.D.<sup>1</sup>, Aline Priori Fioritto<sup>2</sup>, Carla Malaguti, Ph.D.<sup>2</sup>, Abrahão Elias Hallack Neto, Ph.D.<sup>3</sup>, Patrícia Fernandes Trevizan, Ph.D.<sup>1</sup>, Mateus Camaroti Laterza, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Daniel Godoy Martinez, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cardiovascular Research Unit and Exercise Physiology, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

<sup>2</sup> Master's Program on Rehabilitation Sciences, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

<sup>3</sup> Department of Hematology, Hemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil. Department of Clinical Medical, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

#### **Corresponding author:**

Leonardo Barbosa de Almeida, M.S.

Federal University of Juiz de Fora

Cardiovascular Research Unit and Exercise Physiology

José Lourenço Kelmer, s/n, Martelos, 36036-900, Juiz de Fora, Brazil

Fax: +32/2102 3291 / email: [almeidalb@hotmail.com](mailto:almeidalb@hotmail.com)

**Author disclosures:** All authors report no conflict of interests and this study did not receive financial support. This manuscript has not been published or presented elsewhere in part or in entirety and is not under consideration by another journal

**Abstract**

**Objective:** To compare the quality of life of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) who improved their functional capacity during hospitalization (IFC group) with that of patients who maintained or decreased functional capacity during hospitalization (DFC group).

**Design:** This observational, longitudinal study included 27 hospitalized patients undergoing HSCT. Patients were divided into IFC (16 patients) and DFC (11 patients). Functional capacity (6-Minute Step test), peripheral muscle strength (Sit-to-Stand test and Handgrip Strength test), and quality of life (EORTC-QLQ-C30) were assessed at admission and at hospital discharge.

**Results:** IFC patients had increased functional capacity and peripheral muscle strength of the lower and upper limbs at hospital discharge ( $P < 0.01$ ,  $<0.01$ , and  $0.02$ , respectively). The patients in the IFC group demonstrated an increase in global health and reduced symptoms at discharge ( $P = 0.02$  and  $0.03$ , respectively). No significant differences were observed between groups in the functional domain.

**Conclusion:** Patients undergoing HSCT who have improved functional capacity at discharge, also experience an improved quality of life, with no such improvement noted among patients who have stable or reduced functional capacity. We recommend that the treatment protocol for hospitalized patients undergoing HSCT include an exercise program aimed at improving functional capacity.

**Keywords:** Bone marrow transplantation; Rehabilitation; Quality of life; Cardiorespiratory fitness.

## **Introduction**

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) therapy is recommended for several malignant and non-malignant hematopoietic diseases. Annually, 50,000 HSCTs are performed worldwide.<sup>1</sup> With this procedure, an 80% 5-year survival rate is thought to be possible.<sup>2</sup> However, the transplantation procedure, which includes chemotherapy may result in adverse effects including nausea, vomiting, diarrhea, and fatigue.<sup>3</sup> Furthermore, even patients not restricted to bed will often present with impairments in cardiorespiratory fitness during hospitalization.<sup>4</sup> Additionally, patients undergoing HSCT may develop anemia, thrombocytopenia, and neutropenia, in which may result in a reduced exercise tolerance and heightened risk of bleeding and infection.<sup>5</sup> Consequently, these patients exhibit physical, functional, and psychosocial impairments, which may reduce their quality of life.<sup>6</sup>

Quality of life has been suggested as an important outcome in patients with chronic diseases, including cancer patients who are administered HSCT.<sup>7</sup> It has been previously shown that HSCT improves patient survival,<sup>1</sup> but worsens their quality of life.<sup>7</sup> Indeed, several studies have reported that patients who were administered HSCT will report a poor quality of life after hospital discharge, often lasting for years.<sup>6-13</sup> Recently, a positive association between quality of life and self-reported physical activity levels has been reported in patients with breast, lung, gynecological, and liver cancers.<sup>14, 15</sup>

Given the risk of functional decline, rehabilitation that includes physical exercise has been proposed for HSCT patients, beginning during hospitalization. The goals of these exercises include the reduction in the development of muscle weakness, decreased functional decline and symptoms, as well as an improvement in quality of life.<sup>16-18</sup> However, some patients are unable to perform exercises due to the side effects of chemotherapy, reduced hemoglobin and platelet levels, and an altered level of motivation.<sup>3</sup> The combination of these may reduce the volume of exercise performed, reducing the positive effects of physical rehabilitation. In this study, we hypothesized that patients who increase their functional capacity during hospitalization would have a better quality of life than those who maintained or reduced their functional capacity during hospitalization.

## **Methods**

## **Study design and participants**

This longitudinal observational study was conducted with patients undergoing autologous or allogeneic HSCT at University Hospital of Federal University of Juiz de Fora, Brazil, from June 2016 until September 2017. This study conforms to all STROBE guidelines and reports the required information accordingly (see Checklist, Supplemental Digital Content). The study protocol was approved by the institutional ethics committee (2.030.132) and each patient provided written informed consent.

Twenty-seven consecutively hospitalized patients at the Bone Marrow Transplantation Unit were included in this study. Patients were divided into 2 groups: one who had improved their functional capacity at discharge (relative to capacity at admission) (Increased Functional Capacity Group - IFC) and one who had not improved their functional capacity (Decreased Functional Capacity Group - DFC). To be eligible for the study, patients were required to be older than 18 years of age and hospitalized for their first HSCT. Exclusion criteria included orthopedic abnormalities that could limit participation in rehabilitation or functional assessment, as well as cognitive impairments which could invalidate the measurement tools of quality of life.

At hospital admission, eligible patients were recruited for voluntary participation in this study. Then, a physical therapist assessed the primary variables: quality of life, and functional and physical capacities. During hospitalization, all patients were treated with a physical rehabilitation protocol which included respiratory and mobilization exercises. At discharge, the same physical therapist evaluated quality of life, and functional and physical capacities.

## **Procedures**

### *Demographic and clinic characteristics*

Sex, age, clinical diagnosis, comorbidities, transplantation type (autologous or allogeneic HSCT), body mass index (BMI), number of days on chemotherapy treatment, and hospitalization were collected from patient medical records.

### *Functional capacity assessment*

Functional capacity was evaluated using the 6-Minute Step test.<sup>19</sup> One advantage of this test is its potential use to assess functional capacity when long hallways are unavailable in a

hospital setting. The test also allowed the assessment of patients who were in protective isolation during the transplantation process. The 6-Minute Step test is strongly correlated with 6-Minute Walk test and useful to identify chronic patients with low tolerance to exercise.<sup>19, 20</sup> In addition, the test does not require familiarization, which reduces the time used to apply it.<sup>21</sup> The test was performed using a 20 cm high step, with a rubber platform and side supports. The number of steps that patients performed were counted and used to define their functional capacity, at admission and discharge. Patients whose performance increased by at least 1 step on the 6-Minute Step test were placed in the IFC group. Patients who maintained or reduced their performance were placed in the DFC group.

#### *Peripheral muscle strength assessment*

The muscle strength of lower limbs was assessed using the Sit-to-Stand test in accordance with Vaidya et al.<sup>22</sup> Patients were instructed to refrain from using their arms to help them during the test. One sit-to-stand cycle was considered one repetition. Patients were asked to perform as many repetitions as they could during a 1-minute period.

The muscle strength of upper limbs was evaluated using the Handgrip Strength test,<sup>23</sup> using a JAMAR® dynamometer. The patients were seated in a chair, with the dominant upper limb resting at 90° elbow flexion and the wrist in neutral. Three measurements were taken, with intervals of 1 minute between measures. The best of the three measurements was used for the analysis.

#### *Quality of life assessment*

Health-related quality of life was evaluated using the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC-QLQ-C30). This is a multidimensional and self-administrated questionnaire, which was validated for the Brazilian population. The questionnaire consists of 3 main domains including global health, functional health, and symptoms. The score range is 0 to 100. In the global and functional health domains, a higher score indicate better QOL, while lower scores on the symptom domain indicate better QOL.<sup>24</sup>

#### **Physical rehabilitation intervention**

The physical rehabilitation protocol consisted of the following exercises: coordination and balance, stretching, strength using sit-to-stand exercise, respiratory (deep, diaphragmatic

and pursed lip breathing), and aerobic exercise using a bed cycle ergometer (20 minutes, intensity at 50-70% of heart rate reserve, calculated using Karvonen's equation).

The rehabilitation protocol occurred daily unless: the labs indicated hemoglobin < 7 g/dL, hematocrit < 20%, and platelets <  $10 \times 10^3$  cells/mm<sup>3</sup>; or the patients exhibited bleeding, nausea, vomiting, dyspnea, pain, fever (body temperature > 38°C), tachycardia, systolic blood pressure >160 mmHg, or an oxygen saturation of < 90%. Without these, the patients participated in the protocol unless they chose to refuse on that day. The protocol engagement was recorded as the sum of minutes per session and the number of sessions during hospitalization. Adherence was recorded as the total number of minutes of the protocol performed divided by the total programmed time.

### **Statistical analysis**

Results are expressed as a mean  $\pm$  standard error (SE), median (25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles) or percentage. Categorical variables were subjected to a chi-square or Fisher test. Data distribution was analyzed using a Shapiro-Wilk test. All data showed normal distribution. Demographic and clinical variables were subjected to a Student's t-test. Between-group differences in the functional capacity, muscle strength, and quality of life domains, at admission and hospital discharge, were analyzed using a two-way ANOVA for repeated measures (group vs. time). Post hoc pairwise comparisons were performed using Fisher's least significant difference (LSD) test. Probability values of  $P \leq 0.05$  were considered statistically significant.

Measures of effect size in the repeated-measures ANOVA were shown in partial  $\eta^2$ , in which the cut-off points for small, medium and large effects were 0.01, 0.06 and 0.14, respectively. All statistical analyses were performed using STATISTICA, version 8.0.

### **Results**

All patients screened in this study met the inclusion criteria and completed the study, with no patients excluded from the final analysis. At the time of discharge 11 patients were allocated to the DFC and 16 patients to the IFC group. The DFC and IFC patients were similar in age, distribution of sex, BMI, diagnosis, type of transplant, days on chemotherapy, days of hospitalization, and previous comorbidities (Table 1). Three patients in the DFC group had a

diagnosis of heart failure before admission. The DFC group had fewer performed sessions and more refused sessions than the IFC group. In addition, there was a trend towards fewer programmed sessions in the DFC group.

### **Functional and physical capacities**

The number of steps on the 6-Minute Step test patients significantly increased between hospital admission and discharge in the IFC group and significantly decreased in the DFC group ( $P < 0.01$ ; effect size:  $\eta^2 = 0.40$ ; Figure 1A). At hospital discharge, only the patients in the IFC group increased in lower and upper extremity strength ( $P < 0.01$  and  $0.02$ , respectively; effect size:  $\eta^2 = 0.39$  and  $\eta^2 = 0.18$ , respectively; Figures 1B and 1C). A detailed description of these results is available in Table 2.

### **Quality of life**

The IFC group increased by 8% in the global health domain of the QOL while the DFC group decreased by 5% in the same domain ( $P = 0.02$ ; effect size:  $\eta^2 = 0.15$ ). At discharge the patients in the IFC scored 14% higher in the global domain than the patients in the DFC (Figure 2A). The functional domain scores increased by 5.5% in the IFC group and decreased by 1.5% in the DFC group, though this did not reach statistical significance ( $P = 0.18$ ; effect size:  $\eta^2 = 0.06$ ). The difference in the functional domain scores was 7% at discharge (Figure 2B). The symptoms domain scores were higher at admission in the IFC group compared to the DFC group, though this was not statistically significant ( $P = 0.09$ ). Scores on the symptoms domain were reduced (improved) by 28% in the IFC group and increased (worsened) by 7% in the DFC group ( $P = 0.03$ ; effect size:  $\eta^2 = 0.15$ ; Figure 2C). A detailed description of these results is available in Table 2.

### **Discussion**

Several studies have investigated the impact of treatments for hematopoietic diseases, such as HSCT, on patient quality of life.<sup>6-13</sup> However, the majority of these studies have not considered the functional factors related to these measures of quality of life. Thus, the present study showed that patients undergoing HSCT who increased their functional capacity during rehabilitation would also have an improved quality of life.

Measures of quality of life are relevant as they may allow us to better understand the impact of interventions on the patient's perception of their health status. Previous studies have reported that positive outcomes in terms of quality of life can be achieved with physical training during hospitalization.<sup>16,17</sup> These studies have included aerobic exercise, relaxation techniques, stretching, muscle strengthening, coordination, and balance. These physical training programs have been shown to improve quality of life-scores, as well as physical and emotional well-being. The majority of these studies compared an exercise group to a control group, who did not perform any exercise or receive the standard care. In contrast, in the present study, all patients were invited to participate in the physical rehabilitation program, documenting participation and outcomes. We were able to demonstrate that patients who increased their functional capacity during rehabilitation had a better quality of life at hospital discharge as compared to those who did not.

It is beyond the scope of this study to determine the effect on functional capacity that resulted from sessions of rehabilitation missed due to medical contraindications or patient refusal. In the DFC group, 6 patients (54.5%) did not adhere to treatment, performing less than 70% of the required sessions, while 100% of the IFC group adhered to the treatment. In addition, although the time spent on rehabilitation exercises was similar between the groups, it is possible that the presence of symptoms and reduction of platelet and hemoglobin levels reduced the number of sessions in the DFC group, and/or may have directly contributed to the reduced quality of life. Our protocol adhered to the suggestions of others who suggested disqualifying exercise when platelets and hemoglobin are lower than  $10\text{-}20 \times 10^3 \text{ cells/mm}^3$  and  $5\text{-}8 \text{ g/dL}$ , respectively.<sup>16, 18, 25</sup> We also adhered to guidelines which suggested disqualifying from participation on days when symptoms included vomiting, diarrhea, fever and hemodynamic instability.<sup>16, 18</sup>

In addition, we did not calculate the effect of prior comorbidities, and we did not calculate the influence of these comorbidities on the effects of the rehabilitation protocol and the measurements included in our study.<sup>26</sup>

The discovery of an association between functional capacity and quality of life seem especially important, since they highlight the need for strategies aimed at improving the musculoskeletal and cardiorespiratory systems during hospitalization for HSCT. While the rehabilitation process aims at improved physical and functional health for home mobility and



activities of daily living, the additional measure of QOL seems especially important for patient-centered care.<sup>27</sup> The physical improvements of the rehabilitation process may in fact be an important precursor to the improvement in QOL and psychological well-being.<sup>28</sup>

### **Study limitations**

Among the study's limitations is the small sample size, which reflects the total number of patients hospitalized for HSCT over 1 year in our transplant unit. As the groups were heterogeneous in clinical characteristics and diagnoses, the low sample size may have harmed our ability to fully assess the associations.<sup>29</sup> We believe that further study is needed to better address the effects and the ability to participate of patients with different diagnoses, treatments and comorbidities. Future studies should also verify the impact of rehabilitation during hospitalization of patients with HSCT over a longer period of hospital discharge. As the tests used in our study did not have reference values for the population studied, we see a need to produce these.

### **Conclusions**

This study of patients with HSCT undergoing inpatient rehabilitation found an association between improved functional activity and improved quality of life. Therefore, we suggest that physical rehabilitation should be a standard part of the treatment protocol for hospitalized patients undergoing HSCT.

### **Acknowledgments**

The authors would like to thank the support of FADEPE Foundation and National Council for Scientific and Technological Development (CNPq). This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

### **References**

1. De La Morena MT, Gatti RA: A history of bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2011;25:1-15.

2. Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, et al: Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28:1011-6.
3. Wahlang JB, Laishram PD, Brahma DK, Sarkar C, Lahon J, Nongkynrih BS: Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8:61-6.
4. Suesada MM, Martins MA, Carvalho CR: Effect of short-term hospitalization on functional capacity in patients not restricted to bed. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86:455-62.
5. Morishita S, Kaida K, Setogawa K, et al: Safety and feasibility of physical therapy in cytopenic patients during allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Cancer Care.* 2013;22:289-99.
6. El-Jawahri AR, Vandusen HB, Traeger LN, et al: Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2016;122:806-12.
7. Norkin M, Hsu JW, Wingard JR: Quality of life, social challenges, and psychosocial support for long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Semin Hematol.* 2012;49:104-9.
8. Valkova V, Jircikova J, Trnkova M, et al: The quality of life following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – a multicenter retrospective study. *Neoplasma.* 2016;63:743-51.
9. Sinatora F, Traverso A, Zanato S, et al: Quality of life and psychopathology in adults who underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in childhood: a qualitative and quantitative analysis. *Front Psychol.* 2017;8:1316.
10. Bhatia M, Kolva E, Cimini L, et al: Health-related quality of life after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:666-72.
11. Beckmann NB, Miller WP, Dietrich MS, Orchard PJ: Quality of life among boys with adrenoleukodystrophy following hematopoietic stem cell transplant. *Child Neuropsychol.* 2017;21:1-13.
12. Dirou S, Chambellan A, Chevallier P, et al: Deconditioning, fatigue and impaired quality of life in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:281-90.

13. Proença SF, Machado CM, Coelho RC, Sarquis LM, Guimarães PR, Kalinke LP: Quality of life of patients with graft-versus-host disease (GVHD) post-hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Esc Enferm*. 2016;50:953-60.
14. Shin WK, Song S, Jung SY, et al: The association between physical activity and health-related quality of life among breast cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15:132.
15. Tang F, Wang J, Tang Z, Kang M, Deng Q, Yu J: Quality of life and its association with physical activity among different types of cancer survivors. *PLoS One*. 2016;11:e0164971.
16. Baumann FT, Kraut L, Schule K, Bloch W, Fauser AA: A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:355-62.
17. Alibhai SM, Durbano S, Breunis H, et al: A phase II exercise randomized controlled trial for patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. *Leuk Res*. 2015;s0145-2126:30365-9.
18. Wiskemann J, Dreger P, Schwerdtfeger R, et al: Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117:2604-13.
19. Pessoa B, Arcuri J, Labadessa I, Costa JN, Sentanin AC, Di Lorenzo VA: Validity of the six-minute step test of free cadence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Phys Ther*. 2014;18:228;36.
20. Jones PW, Wakefield JM, Konaki E: A simple and portable paced step test for reproducible measurements of ventilation and oxygen consumption during exercise. *Thorax*. 1987;42:136-43.
21. Arcuri JF, Borghi-Silva A, Labadessa IG, Sentanin AC, Candolo C, Pires Di Lorenzo VA: Validity and reliability of the 6-minute step test in healthy individuals: a cross-sectional study. *Clin J Sport Med*. 2016;26:69-75.
22. Vaidya T, Bisschop C, Beaumont M, et al: Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2609-16.
23. Almeida LB, Peçanha T, Mira PAC, et al: Cardiac autonomic dysfunction in offspring of hypertensive parents during exercise. *Int J Sports Med*. 2017;38:1105-10.
24. Pais-Ribeiro J, Pinto C, Santos C: Validation of the portuguese version of the QLC-C30-V.3. *Psicol, Saúde & Doenças*. 2009;9:89-102.

25. Jarden M, Hovgaard D, Boesen E, Quist M, Adamsen L: Pilot study of a multimodal intervention: mixed-type exercise and psychoeducation in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:793-800.
26. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW: Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:265-74.
27. Laine J, D'Souza A, Siddiqui S, Sayko O, Brazauskas R, Eickmeyer SM: Rehabilitation referrals and outcomes in the early period after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1352-7.
28. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al: Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA.* 2004;291:2335-43.
29. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW: Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation.* 2018;137:1176-91.

**Figure legends**

Figure 1. Physical and functional capacities of patients at admission and hospital discharge

A) 6-Minute Step test; B) Sit-to-Stand test; C) Handgrip Strength test.

\* = significant difference discharge vs. admission ( $P < 0.05$ )

† = significant difference between groups ( $P < 0.05$ )

Error bars represent mean and standard error.

Figure 2. Health-related quality of life of patients at admission and hospital discharge

A) Global Health Domain; B) Functional Health Domain; C) Symptoms Domain.

\* = significant difference discharge vs admission ( $P < 0.05$ )

† = significant difference between groups ( $P < 0.05$ )

Error bars represent mean and standard error.

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of study patients.**

<b>Characteristics</b>	<b>DFC</b> (n=11)	<b>IFC</b> (n=16)	<b>P</b>
Age (years)	42.3 (4.5)	39.8 (2.9)	0.63
Sex (Women - %)	72	43	0.13
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.9 (1.3)	26.8 (1.2)	0.10
<b>Diagnosis</b>			
Multiple Myeloma (%)	54.5	37.5	0.31
Hodgkin's Lymphoma (%)	27.3	56.2	0.07
Non-Hodgkin's Lymphoma (%)	18.2	0	0.15
Aplastic Anemia (%)	0	6.3	0.59
<b>Type of transplant</b>			
Autologous (%)	100	93.7	0.59
Allogeneic (%)	0	6.3	0.59
<b>Comorbidities</b>			
Hypertension (%)	45.5	37.5	0.44
Diabetes Mellitus (%)	9.0	12.5	0.64
Heart failure (%)	27.3	0	0.06
Days on chemotherapy	3 (2-5)	5 (2-5)	0.18
Days of hospitalization	21 (19-23)	21 (17-28)	0.47
Programed Physical Rehabilitation (min)	210.9 (17.5)	219.4 (34.2)	0.84
Performed Physical Rehabilitation (min)	158.2 (13.5)	198.7 (31.5)	0.31
Adherence (%)	77.2 (5.4)	91 (2.1)	<0.01
Programmed Sessions of Rehabilitation	12 (10-16)	16 (11-18)	0.26
Performed Sessions of Rehabilitation	10 (7-13)	15 (10-16)	0.05
Refused Sessions of Rehabilitation	3 (1-5)	1 (0-3)	0.05

Results are reported as mean  $\pm$  standard error, median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles) or percentage. DFC = Decreased Functional Capacity group; IFC = Increased Functional Capacity group; BMI = body mass index.

**Table 2. Changes in physical and functional capacities, and in quality of life domains at admission and hospital discharge between DFC and IFC groups.**

	DFC (n=11)		IFC (n=16)		P time	P group	P interaction
	Admission	Discharge	Admission	Discharge			
<i>Physical and functional capacities</i>							
6-Minute Step test (steps)	89.6 ± 9.8	72.4 ± 9.5	95.6 ± 9.0	109.3 ± 9.3	0.63	0.11	<0.01
Sit-to Stand test (repetitions)	18.2 ± 1.1	16.4 ± 1.4	22.2 ± 2.2	26.1 ± 2.6	0.14	0.03	<0.01
Handgrip (Kgf)	26.3 ± 2.6	26.2 ± 2.8	29.2 ± 4.1	31.5 ± 4.2	0.02	0.46	0.02
<i>Quality of life Domains</i>							
Global Domain (score)	71.9 ± 3.3	68.5 ± 2.7	73.6 ± 2.7	79.5 ± 2.6	0.57	0.08	0.02
Functional Domain (score)	73.9 ± 2.9	72.9 ± 2.0	74.0 ± 2.7	78.1 ± 2.7	0.44	0.44	0.18
Symptoms Domain (score)	34.0 ± 5.1	36.8 ± 3.4	45.0 ± 4.8	35.1 ± 3.9	0.22	0.43	0.03

Results are reported as mean ± standard error. DFC = Decreased Functional Capacity group; IFC = Increased Functional Capacity group.

Figure 1

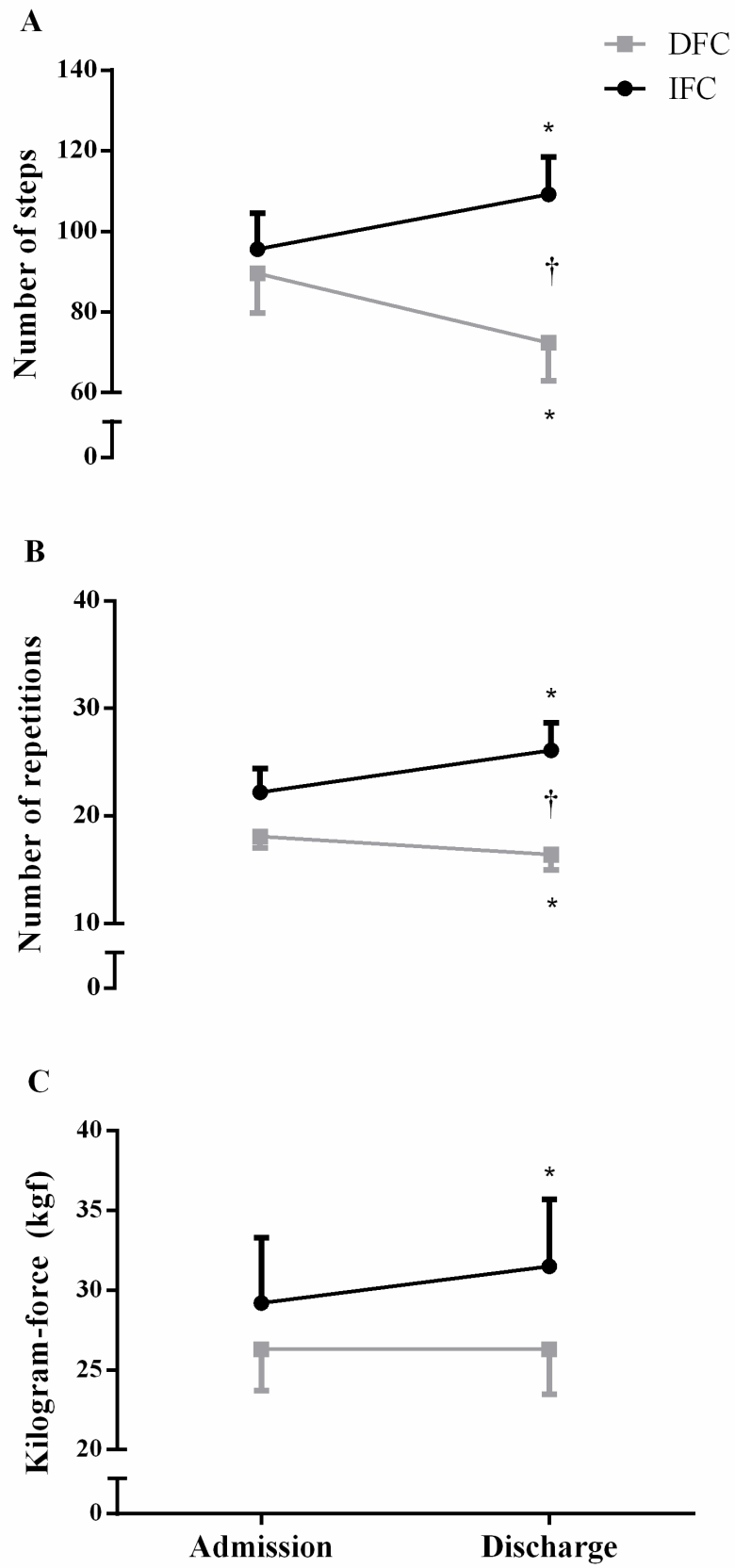
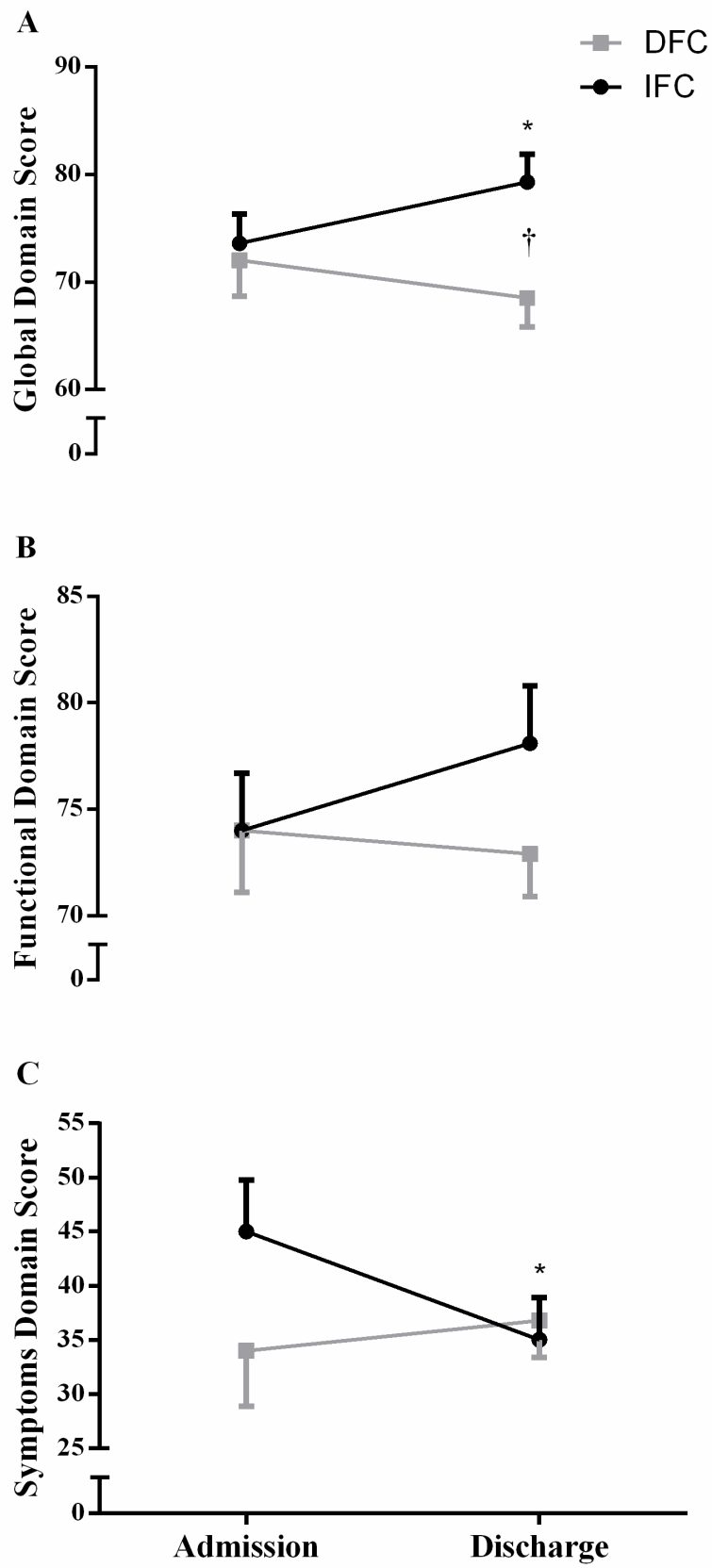




Figure 2



## 5 ARTIGO 2

**Artigo original formatado para submissão no periódico *Bone Marrow Transplantation***

**Fator de Impacto: 4,674; Qualis (área 21): -**

### **Cardiac Autonomic Control Profile during Hospitalization for Hematopoietic Stem Cell Transplantation**

#### **Autonomic Control and Bone Marrow Transplantation**

Leonardo Barbosa de Almeida, M.S.<sup>1</sup>, Patrícia Fernandes Trevizan, Ph.D.<sup>1</sup>, Abrahão Elias Hallack Neto, Ph.D.<sup>2</sup>, Ana Carolina Amaral de São José Perrone, M.S.<sup>2</sup>, Mateus Camaroti Laterza, Ph.D.<sup>1,3</sup>, Daniel Godoy Martinez, Ph.D.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Cardiovascular Research and Exercise Physiology Unit, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

<sup>2</sup> Department of Hematology, Hemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil. Department of Clinical Medical, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

<sup>3</sup> Master's Program on Rehabilitation Sciences, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

Corresponding author:

Leonardo Barbosa de Almeida, M.S., Federal University of Juiz de Fora, Cardiovascular Research and Exercise Physiology Unit, José Lourenço Kelmer, s/n, Martelos, 36036-900, Juiz de Fora, Brazil. Fax: +32/2102 3291. [almeidalb@hotmail.com](mailto:almeidalb@hotmail.com)

Clinical trial registration: NCT03373526

**Abstract**

It is known that patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have intermediary and late cardiac autonomic dysfunction. Heart rate variability (HRV) is a tool to assess cardiac autonomic control and reflects cardiovascular health. Considering that patients undergoing HSCT have cardiotoxic effects, the measurement of HRV control can help to assess early cardiotoxicity during hospitalization for HSCT. In addition, this study aims to evaluate whether inspiratory muscle training (IMT) improves HRV during hospitalization for HSCT. Thirty-eight inpatients were randomly allocated to the IMT group (n=20) or the control group (CON; n=18). Both groups performed conventional rehabilitation, which included aerobic exercises. The IMT group also performed IMT (5 days/week, during 10-20 min, of a 40% of maximal inspiratory pressure). The cardiac autonomic control was analyzed at five points and considered only the CON group: 1) hospital admission; 2) end of chemotherapy; 3) onset of neutropenia; 4) bone marrow grafting; 5) hospital discharge. Cardiac autonomic control during hospitalization for HSCT showed that HRV significantly decreases after the end of chemotherapy or neutropenia, depending on the measurement. IMT group showed similar results to CON (P group < 0.05).

**Keywords:** Hematopoietic stem cell transplantation; Breathing exercises; Autonomic nervous system; Cardiotoxicity

## **Introduction**

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been employed to treat malignant and non-malignant hematologic diseases aiming to restore hematopoiesis after ablative chemotherapy.<sup>1, 2</sup> These procedures are closely related to an overall deterioration in health status, including worsening of musculoskeletal, respiratory and cardiovascular systems.<sup>3-5</sup> Specifically, regarding the impairment of cardiovascular function, it is known that patients submitted to HSCT have a higher risk for developing cardiovascular risk factors, cardiovascular diseases themselves, and cardiovascular system-related death.<sup>5-9</sup> Thus, early screening for treatment-related cardiotoxicity in these patients may help to prevent more severe cardiovascular consequences. In this context, clinical evaluation, echocardiography and serum biomarkers have been used to verify the presence of cardiotoxicity.<sup>5, 10-12</sup>

In addition to these screening methods, it was shown that 85% of women with breast cancer had reduced cardiac autonomic control after the use of anthracyclines and surgery, even without signs and symptoms of cardiotoxicity.<sup>13</sup> Impairment of cardiac autonomic control was also observed in patients who underwent HSCT approximately 20 days after discharge and in the follow-up of 1 to 10 years.<sup>14, 15</sup> Autonomic cardiac control can be assessed by the heart rate variability (HRV) analysis, which is a non-invasive method with low cost, easy application and good reproducibility. Moreover, HRV is a predictor of acute myocardial infarction (AMI) and sudden death.<sup>16</sup> Therefore, considering that HRV reflects cardiovascular health, it is important to understand how this autonomic cardiac control analysis behaves acutely during hospitalization for HSCT.

Additionally, it is known that a resource to improve cardiac autonomic control is through inspiratory muscle training (IMT).<sup>17</sup> In fact, in patients with cardiovascular risk factor, the IMT chronically improved cardiac autonomic control.<sup>18-20</sup> Thus, assessing the impact of IMT on cardiac autonomic control in patients undergoing HSCT may clarify the understanding of rehabilitation techniques on the cardiovascular health of this population. Therefore, this study aims primarily to assess the behavior of cardiac autonomic control during hospitalization for HSCT and, secondly, to evaluate the effect of IMT on cardiac autonomic control in patients undergoing HSCT.

## **Materials and Methods**

### ***Study design***

This prospective study was conducted at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, Brazil, from November 2017 until December 2019. This study

protocol was approved by the Institutional Ethics Committee (2.354.808) and each patient provided written informed consent. The study was registered at clinicaltrials.gov (number NCT03373526).

For this study, patients were randomly allocated to the control group (CON) or to the IMT group. The CON group received usual care, including conventional physical rehabilitation and the IMT group received usual care plus IMT protocol. Assessments were performed at: 1) admission (first day of hospitalization), 2) end of conditioning (one day after the end of high-dose chemotherapy protocol), 3) onset of neutropenia (first day in which the neutrophils were lower than 500 cels/mm<sup>3</sup>), 4) bone marrow grafting (after neutropenia, the first day in which neutrophils were greater than 500 cels/mm<sup>3</sup>), and 5) hospital discharge (last day of hospitalization).

The primary outcome was the cardiac autonomic control during hospitalization for HSCT and the secondary one was the effect of IMT on cardiac autonomic control in patients undergoing HSCT. In order to verify the primary outcome, only the CON group was considered, since this approach reproduces usual care during HSCT hospitalization.

### ***Participants***

Patients consecutively admitted to the bone marrow transplantation unit (BMTU) were recruited. The inclusion criteria were: patients admitted for autologous or allogeneic HSCT, both male and female patients, and age between 18 and 65 years. Patients were excluded if they have previous cardiac diseases and/or orthopedic/cognitive limitations that constrained the intervention and assessments, and if they were physically active for at least three months prior to hospitalization, smokers and alcoholics. Patients were also excluded if admitted to BMTU for post-HSCT complications, including metastasis and graft-versus-host disease, as well as if at least one assessment of cardiac autonomic control was missed.

### ***Intervention and transplantation protocol***

All interventions in CON and IMT groups and transplantation protocols were previously described.<sup>21</sup> Usually, multiple myeloma patients performed 1-2 days of chemotherapy protocol, while lymphoma, leukemia, and aplastic anemia patients received chemotherapy during 4-5 days prior to HSCT.

### ***Measurements***

Demographic and clinical characteristics

Age, sex, body mass index, diagnosis, comorbidities, functional status and dyspnea, left ventricular ejection fraction (LVEF), and pulmonary functional variables were collected from medical records.

#### Cardiac autonomic control

The participants were placed in a supine position resting for 10 minutes while the heart rate was recorded using Polar RS800CX (Kempele, Finland). All volunteers were instructed to breathe spontaneously. Cardiac autonomic control was measured at rest by the HRV method. The heartbeats recorded were transmitted to Polar Precision Performance software (Kempele, Finland) to generate the R-R interval (iRR) time series. Then, the iRR were transferred to Kubius HRV software (Kuopio, Finland), in which the last 5 minutes were selected for the analysis. Artifacts were corrected using medium level filter. The HRV measurements in time domain (MNN – mean duration of normal RR intervals – NN; SDNN – standard deviation of the NN intervals; RMSSD – square root of the mean squared differences of successive NN intervals; pNN50 = proportion of the number of interval differences of successive NN greater than 50 ms/total number of NN intervals) were calculated. Moreover, trend components in the iRR time series were removed using a priori smoothing method and the data was interpolated at 4 Hz using cubic splines for the power spectral density (PSD) functional analysis. The PSD was estimated by Fast Fourier Transform. Then, low (LF: 0.04-0.15Hz) and high frequency (HF: 0.15-0.40Hz) bands of the spectrum were calculated and reported in both absolute power ( $\text{ms}^2$ ) and normalized units (nu). Additionally, the ratio LF/HF was calculated.<sup>22</sup>

#### Statistical analysis

Results are expressed as a mean  $\pm$  standard deviation (SD), median (25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles) or percentage. Data distribution was analyzed using a Kolmogorov-Smirnov test. All data showed a normal distribution. Categorical variables were subjected to an  $\chi^2$  or Fisher test. Baseline characteristics were subjected to Student's t-test. The cardiac autonomic control profile was analyzed using repeated-measures ANOVA. Differences between the IMT and CON groups were analyzed using two-way ANOVA for repeated measures (group vs. time) followed by Fisher's post hoc pairwise comparisons. All statistical analysis was performed using STATISTICA, version 8.0 (StatSoft, USA).

## Results

Sixty-six eligible patients were recruited, but nine patients could not be included due to previous cardiac diseases, hospitalization caused by relapse or post-HSCT complications, lower limb paraplegia, and amputation of upper and lower limbs. Additionally, 19 patients were

excluded from the final analysis due to loss of at least one measurement, being 12 of CON and seven of IMT group. Thus, 38 patients were randomly designated to the CON (n=18) or to the IMT group (n=20).

Demographic and clinical characteristics are shown in Table 1. Cardiac autonomic control during hospitalization for HSCT showed that HRV significantly decreases after the end of chemotherapy or neutropenia, depending on the measurement ( $P$  time  $< 0.05$ ) (Table 2). Moreover, after admission, it is possible to verify that HRV showed a reduction in each assessment until hospital discharge. IMT group showed similar results to CON ( $P$  time  $< 0.05$ ). No HRV measurements showed differences between groups during hospitalization ( $P$  group  $> 0.05$ ) (Table 2).

## Discussion

It is known that patients submitted to HSCT have impairment of the cardiac autonomic control after the hospitalization. However, no study investigated the cardiac autonomic control during the hospitalization, especially in stages of transplantation, such as at the end of chemotherapy, neutropenia and bone marrow grafting. The main findings of this study were that (I) cardiac autonomic control decreased during hospitalization for HSCT mainly from the end of chemotherapy and neutropenia; (II) the IMT did not improve cardiac autonomic control.

In this study, a reduction in measurements reflecting total (SDNN, absolute power of LF) and vagal cardiac autonomic control (RMSSD, pNN50, HF) was observed. Further, there was an increase in cardiac sympathetic control (LF). These data are in agreement with studies that evaluated the effects of anthracycline treatment in women with breast cancer who had reduced cardiac autonomic control after chemotherapy.<sup>13</sup> In the context of HSCT, the impact of peripheral blood stem cell collection and the short and long-term effects of HSCT have already been shown. Nakane *et al.*<sup>23</sup> showed a significant reduction in HRV measurements on the day of collection. The authors also pointed out that the magnitude of HRV reduction was greater in individuals who had hypotension during collection. Two other studies followed patients after hospitalization for HSCT, one assessing HRV 20 days after hospital discharge and the other following for 1 to 10 years.<sup>14, 15</sup> Both studies showed reduced total and vagal cardiac autonomic control.

Alterations on the autonomic nervous system (ANS) are related to oncologic diseases, directly by brain tumors and metastases of peripheral tumors, paraneoplastic manifestations and by treatment-related complications, including HSCT. Chemotherapy can act against ANS through drug-related neurotoxicity, inducing neuropathy. Besides, it is not yet known whether

cardiotoxicity is also related to autonomic dysfunction or occurs only directly on the cardiac cell.<sup>24</sup> However, since the assessment of cardiac autonomic control reflects cardiovascular health and considering that HRV reduction occurred especially after chemotherapy, at which time patients begin to experience adverse effects (nausea, vomiting, diarrhea, tachycardia), it is possible to speculate that HRV measurement may assist in the assessment of treatment-induced cardiotoxicity.

The results of this study are especially important, considering the clinical value of HRV measurements. Historically, HRV is considered a predictor of negative outcomes, such as increased morbidity and mortality, in several populations.<sup>16</sup> In oncologic patients, HRV is associated with increasing age, the presence of fatigue and depression, as well as worse disease staging.<sup>14, 15, 25, 26</sup> In patients undergoing HSCT, this clinical relevance is no different.<sup>26, 27</sup> Nakane *et al.*<sup>26</sup> showed that HRV assessment performed prior to allogeneic HSCT in 112 patients with hematological diseases is associated with mortality. In this study, it was observed that increased measures indicating total and vagal heart rate modulation are associated with lower mortality. A secondary analysis further showed that when LF is divided into quartiles, two-year survival is significantly higher in quartiles with higher values (92.9% vs. 84.5% vs. 59.7% vs. 33.2%).

This study did not show the positive effects of inspiratory muscle training on cardiac autonomic control in patients undergoing HSCT. Recently, our research group published a systematic review of the effects of IMT on autonomic control. Of four included RCTs, two showed improved cardiac autonomic control (hypertension and diabetic neuropathy) and one showed reduced circulating norepinephrine levels (obstructive sleep apnea). Although the IMT protocol improved inspiratory muscle strength (previously published results), the protocol used may not have had positive effects on cardiac autonomic control by several factors, comparing the protocol of the present study and the published studies, respectively: duration of IMT session (10-20 vs 30 minutes); frequency of IMT sessions (5 vs 7 sessions/week); and duration of IMT protocol (15-35 days vs 8 weeks).<sup>17</sup>

This study has limitations. Due to the heterogeneity of patients and sample size, it was not possible to establish a relationship between the cardiac autonomic control and diseases and/or conditioning regimens, which could provide important data for the creation of more accurate cardiotoxicity prevention protocols in the function of these characteristics. Moreover, the present study was composed of a convenience sample, which may be difficult to extrapolate the results to other populations, such as patients submitted to allogeneic HSCT. However, our



sample consisted of different diseases, with different high-dose chemotherapy protocols applied and different disease staging, representing general characteristics of patients undergoing HSCT.

In conclusion, cardiac autonomic control worsened during hospitalization for HSCT, mainly at the end of chemotherapy and neutropenia, which may reflect early signs of cardiotoxicity. Moreover, IMT had no effect on the cardiac autonomic control in patients undergoing HSCT.

### Acknowledgments

The authors would like to thank the BMT team for their assistance. The authors would also like to thank the support of the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) (8443327/2019) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (425702/2018-9). This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) [Finance Code 001].

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

### References

1. de la Morena MT, Gatti RA. A history of bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25: 1–15.
2. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1813–1826.
3. Dirou S, Chambellan A, Chevallier P, Germaud P, Lamirault G, Gourraud PA *et al.* Deconditioning, fatigue and impaired quality of life in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53: 281–290.
4. Roychowdhury M, Pambuccian SE, Alan DL, Jessurun J, Rose AG, Manivel JC. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: an autopsy study from a large transplantation center. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 366-371.
5. Scott JM, Armenian S, Giralt S, Mosleni J, Wang T, Jones LW. Cardiovascular disease following hematopoietic stem cell transplantation: pathogenesis, detection, and the cardioprotective role of aerobic training. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 98: 222-34.
6. Iioka F, Toda Y, Nagai Y, Akasaka T, Shimomura D, Tsuda D *et al.* Delayed development of hemolytic anemia with fragmented red blood cells and cardiac and renal

- impairments after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant lymphoma. *Acta Haematol* 2017; 138: 152-161.
7. Dandoy CE, Davies SM, Hirsch R, Chima RS, Paff Z, Cash M *et al.* Abnormal echocardiography 7 days after stem cell transplantation may be an early indicator of thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 113-118.
  8. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W *et al.* Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2673-3680.
  9. Koene RJ, Prismet AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation* 2016; 133: 1104-1114.
  10. Adão R, Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with câncer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Rev Port Cardiol* 2013; 32: 395-409.
  11. Limat S, Demesmay K, Voillat L, Bernard Y, Deconinck E, Brion A *et al.* Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 277-281.
  12. Zamorano JS, Lancellotti P, Munoz DR, 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: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2768-801.
  13. Tjeerdsma G, Meinardi MT, van der Graaf WTA, van der Berg MP, Mulder NH, Crijns HJGM *et al.* Early detection of anthracycline induced cardioxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 1999; 81: 419-423.
  14. Poreba M, Poreba R, Gac P, Usnarska-Zubkiewicz L, Pilecki W, Piotrowicz E *et al.* Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with hematologic malignancies subjected to high-dose chemotherapy in the course of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Noninvasive Eletrocardiol* 2014; 19: 157-165.
  15. Deuring G, Kiss A, Halter JP, Passweg JR, Grossman P. Cardiac autonomic functioning is impaired among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation survivors: a controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 52: 66-72.

16. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
17. Almeida LB, Seixas MB, Trevizan PF, Laterza MC, Silva LP, Martinez DG. Effects of inspiratory muscle training in autonomic control: systematic review. *Fisiot Pesquisa* 2018; 25: 345-51.
18. Ferreira JB, Plentz RDM, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2013; 166: 61-7.
19. Vranish JR, Bailey EF. Daily respiratory training with large intrathoracic pressure, but not large lung volumes, lowers blood pressure in normotensive adults. *Respir Physiol Neurobiol* 2015; 216: 63-9.
20. Kaminski DM, Schaan BD, Silva AM, Soares PP, Lago PD. Inspiratory muscle training in patients with diabetic neuropathy: a randomized clinical trial. *Clin Auton Res* 2015; 25: 263-6.
21. de Almeida LB, Trevizan PF, Laterza MC, Hallack Neto AE, Perrone ACASL, Martinez DG. Safety and feasibility of inspiratory muscle training for hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled study. *Support Care in Cancer* 2019; e-pub ahead of print 5 December 2019; doi.org/10.1007/s00520-019-05209-x.
22. Almeida LB, Peçanha T, Mira PAC, Souza LV, da Silva LP, Martinez DG *et al.* Cardiac autonomic dysfunction in offspring of hypertensive parents during exercise. *Int J Sports Med* 2017; 38: 1105-10.
23. Nakane T, Nakamae H, Koh H, Nakamae M, Aimoto R, Terada Y *et al.* Heart rate variability during and after peripheral blood stem cell leukapheresis in autologous transplant patients and allogeneic transplant donors. *Int J Hematol* 2010; 91: 478-484.
24. Simo M, Navarro X, Yuste VJ, Bruna J. Autonomic nervous system and cancer. *Clin Auton Res* 2018; 28: 301-314.
25. Arab C, Dias DPM, Barbosa RTA, Carvalho TD, Valenti VE, Crocetta TB *et al.* Heart rate variability measure in breast cancer patients and survivors: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 68: 57-68.
26. Nakane T, Nakamae M, Koh H, Nishimoto M, Nakashima Y, Hirose A *et al.* Autonomic nervous system pretransplant malfunction is a powerful predictor of survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplantation* 2017; 101; 2801-2809.

27. Scheiber C, Johnston L, Packer MM, Gevirtz R, Edwards K, Palesh O. Heart rate variability markers as correlates of survival in recipients of hematopoietic cell transplantation. *Oncol Nurs Forum* 2018; 45: 250-259.

**Table 1. Demographic, clinical and transplantation characteristics of study patients.**

<b>Characteristics</b>	<b>CON (n=18)</b>	<b>IMT (n=20)</b>	<b>P</b>
Age (years)	44.8±12.9	45.0±16.4	0.98
Sex (Women - %)	44.4	25.0	0.20
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.0±4.2	25.9±5.1	0.17
Dyspnea (grade)	1.0 (1.0-2.0)	0.0 (1.0-2.0)	0.82
Karnofsky Performance Status (%)	90.0 (90.0-100.0)	90.0 (90.0-100.0)	0.47
LVEF (%)	70.5±4.5	70.1±7.6	0.85
FVC (%)	84.2±24.7	85.8±19.3	0.84
FEV1 (%)	84.4±20.8	89.3±19.7	0.53
FEV1/CVF (%)	99.3±12.6	96.4±13.0	0.55
<b>Diagnosis</b>			
Multiple Myeloma	10/18	10/20	0.73
Hodgkin's Lymphoma	4/18	5/20	0.99
Non-Hodgkin's Lymphoma	3/18	4/20	0.99
Acute Myeloid Leukemia	0/18	1/20	0.99
Aplastic Anemia	1/18	0/20	0.47
<b>Disease stage</b>			
I	1/18	1/20	0.99
III	13/18	15/20	0.84
IV	3/18	3/20	0.99
M2	0/18	1/20	0.99
<b>Conditioning regimen</b>			
LEAC	5/18	7/20	0.63
CBV	2/18	2/20	0.99
Melphalan	10/18	10/20	0.73
Cyclophosphamide	1/18	0/20	0.47
Fludarabine + Busulfan	0/18	1/20	0.99
<b>Type of transplant</b>			
Autologous	17/18	19/20	0.99
<b>Comorbidities</b>			
Hypertension	6/18	3/20	0.26

Diabetes Mellitus	0/18	3/20	0.23
Dyslipidemia	3/18	1/20	0.32
Obesity	5/18	5/20	0.84
Stress	2/18	4/20	0.66

---

Results are reported as mean  $\pm$  standard deviation, median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles) or percentage.

CON = Control group; IMT = Inspiratory Muscle Training group; BMI = body mass index; LVEF = left ventricular ejection fraction; FVC; forced vital capacity; FEV1 = forced expiratory volume in the first second; FEV1/FVC = forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity; LEAC = lomustine, etoposide, cytarabine and cyclophosphamide; CBV = carmustine, etoposide and cyclophosphamide.

**Table 2. Cardiac autonomic control during hospitalization for HSCT.**

Variables	CON (n=18)					IMT (n=20)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
MNN (ms)	812.7±158.2	764.8±165.5	734.1±171.5*	686.6±113.4*	702.1±138.2*	761.2±127.3	785.6±145.9	734.1±125.7*	691.9±123.4*	680.1±82.8*
SDNN (ms)	33.0±19.9	25.1±17.2*	25.5±16.2*	18.5±13.3*	18.2±12.2*	30.0±25.9	25.6±15.2*	23.5±16.9*	19.7±20.2*	16.5±9.6*
RMSSD (ms)	31.6±20.9	21.5±19.6*	20.3±15.5*	17.6±16.9*	15.3±11.7*	25.6±23.1	22.6±15.8*	21.4±17.6*	18.3±20.8*	12.4±9.6*
pNN50 (%)	12.9±14.9	6.8±13.8*	5.7±12.4*	4.9±11.8*	2.1±5.5*	6.8±14.1	6.3±10.7	6.1±11.1*	6.8±14.7*	1.5±3.5*
LF (ms <sup>2</sup> )	751.9±904.2	466.4±647.3	531.3±842.7	152.8±315.6*	287.1±367.8*	1088.4±634.6	375.3±456.6*	356.0±507.0*	460.2±932.1*	224.5±357.1*
HF (ms <sup>2</sup> )	469.6±537.7	308.3±719.4	179.4±279.8*	156.2±320.2*	108.7±174.0*	354.5±634.6	268.6±436.3	224.8±303.7*	286.8±647.3*	86.3±146.8*
LF (nu)	63.5±14.2	73.3±21.4*	73.7±22.3*	75.7±16.6*	77.2±15.2*	65.3±19.2	68.8±17.6*	68.7±17.7*	70.3±15.1*	86.3±13.7*
HF (nu)	35.9±13.9	26.4±21.1*	26.2±22.0*	23.9±16.4*	22.5±15.1*	34.4±19.2	30.9±17.7*	31.0±17.8*	29.4±15.1*	22.5±13.6*
LF/HF	2.1±1.3	8.2±12.5*	8.7±15.0*	5.3±4.1	7.0±8.8*	3.3±3.3	3.5±2.7*	3.4±2.7*	3.4±2.4*	5.0±3.7*

Results are reported as mean ± standard deviation. CON = control group; IMT = inspiratory muscle training groups; 1 = hospital admission; 2 = end of chemotherapy; 3 = onset of neutropenia; 4 = bone marrow grafting; 5 = hospital discharge; MNN – mean duration of normal RR intervals – NN; SDNN – standard deviation of the NN intervals; RMSSD – square root of the mean squared differences of successive NN intervals; pNN50 = proportion of the number of interval differences of successive NN intervals greater than 50 ms/total number of NN intervals; LF = low frequency; HF = high frequency; \* = significant difference vs. 1.

## 6 ARTIGO 3

**Artigo de revisão sistemática formatado e publicado no periódico *Fisioterapia e Pesquisa***

**Fator de Impacto: - ; Qualis: B1**

***Fisioter Pesqui* 2018; 25 (1): 345-351**

**Título:**

Efeitos do treinamento muscular inspiratório no controle autonômico: revisão sistemática

*Effects of inspiratory muscle training on autonomic control: systematic review*

**Título reduzido:**

Treinamento muscular inspiratório e controle autonômico

*Inspiratory muscle training and autonomic control*

**Autores:**

Leonardo Barbosa de Almeida<sup>1</sup>, Mariana Balbi Seixas<sup>1</sup>, Patricia Fernandes Trevizan<sup>2</sup>, Mateus Camaroti Laterza<sup>2</sup>, Lilian Pinto da Silva<sup>2</sup>, Daniel Godoy Martinez<sup>2</sup>

**Instituição de desenvolvimento:**

Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

**Afiliação institucional:**

<sup>1</sup> Fisioterapeuta, Mestre, Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Professor(a), Doutor(a), Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

**Endereço postal e eletrônico do autor correspondente:**

Leonardo Barbosa de Almeida

Hospital Universitário-UFJF-EBSERH, Rua Catulo Breviglieri, s/nº, Bairro Santa Catarina, CEP: 36036-110, Juiz de Fora, MG, Brasil.

(32) 2102-3291

[almeidalb@hotmail.com](mailto:almeidalb@hotmail.com)



## Resumo

A disfunção do sistema nervoso autonômico tem papel importante na fisiopatologia de diversas doenças. Uma possível maneira de melhorar o controle autonômico é o treinamento muscular inspiratório (TMI), sendo o objetivo do presente estudo revisar sistematicamente a literatura disponível sobre os efeitos desta modalidade de treinamento sobre a função autonômica. Foi realizada busca por ensaios clínicos controlados e randomizados nas bases de dados MEDLINE, PEDro, SciELO e LILACS por dois revisores independentes, que também avaliaram a qualidade metodológica (escala de PEDro). Foram encontrados 181 artigos e, após verificar os critérios de elegibilidade, foram incluídos quatro estudos. Os estudos incluídos apresentaram boa qualidade metodológica e avaliaram o efeito do TMI sobre o controle autonômico de participantes com fatores de risco para doenças cardiovasculares. O controle autonômico foi avaliado pela análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e por meio dos níveis plasmáticos de noradrenalina. O TMI melhorou o controle autonômico em três estudos, reduzindo a atividade nervosa simpática (níveis plasmáticos de noradrenalina; LF u.n. – VFC) e aumentando a atividade nervosa vagal (HF u.n. – VFC). Conclui-se que o TMI parece ser alternativa terapêutica para melhorar o controle autonômico.

**Palavras-chave:** exercício respiratório; exercício; sistema nervoso autônomo

**Abstract**

The autonomic nervous system dysfunction has an important role on physiopathology of some diseases. A possible option to improve the autonomic control is the inspiratory muscle training (IMT). The aim of this study was systematically review the available literature about the effects of this training modality on autonomic control. It was performed a search for controlled and randomized clinical trials on database MEDLINE, PEDro, SciELO and LILACS by two independent reviewers, which also evaluated the methodologic quality (PEDro scale). It was found 181 articles and, after eligibility criteria analysis, were included four studies. The included studies showed good methodological quality and assessed the effect of IMT on the autonomic control of participants with risk factors for cardiovascular disease. The autonomic control was evaluated by heart rate variability (HRV) analysis and by noradrenaline plasma levels. The IMT improved autonomic control in 3 studies, reducing the sympathetic nervous system (noradrenaline plasma levels; LF nu – HRV) and increasing the vagal nervous system (HF un – HRV). It is concluded that IMT may be a therapeutic alternative to improve the autonomic control.

**Keywords:** breathing exercises; exercise; autonomic nervous system

## Introdução

O sistema nervoso autonômico (SNA) atua no controle de mecanismos homeostáticos fisiológicos humanos, momento a momento, por meio de suas alças simpática e vagal<sup>(1)</sup>. Seu funcionamento pode ser avaliado por métodos invasivos e não-invasivos, sendo os mais comumente utilizados a medida das catecolaminas plasmáticas circulantes, da atividade nervosa simpática muscular, da sensibilidade barorreflexa, da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da pressão arterial<sup>(2)</sup>.

A disfunção do SNA pode afetar adversamente a saúde, sendo associada com a fisiopatologia de doenças cardíacas, metabólicas e pulmonares, como hipertensão arterial<sup>(3)</sup>, insuficiência cardíaca<sup>(4)</sup>, diabetes mellitus<sup>(5)</sup> e doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>(6)</sup>. Nesse sentido, diversos estudos têm sido desenvolvidos visando investigar o efeito de medidas terapêuticas que possam reverter as alterações autonômicas<sup>(7)</sup> e, conseqüentemente, reduzir o risco de morbimortalidade nessas populações.

No contexto dos tratamentos não farmacológicos já é bem estabelecido na literatura que mudanças para hábitos de vida saudáveis são capazes de melhorar a função autonômica, como a adoção de dietas alimentares e da prática regular de exercício físico aeróbico<sup>(8)</sup>. Além disso, o treinamento muscular inspiratório (TMI) é outra modalidade de treinamento físico que tem sido indicado como terapia adjuvante no controle de diversas doenças, mostrando, em alguns casos, respostas positivas no SNA<sup>(9,10)</sup>. O TMI consiste na realização de inspirações contra resistência por meio de diferentes dispositivos, sendo uma intervenção de fácil aplicação, baixo custo e considerado clinicamente relevante no cenário da reabilitação<sup>(11)</sup>. Estudos em diferentes populações apontam para a melhora da força muscular inspiratória com a realização do TMI<sup>(9-15)</sup>. Adicionalmente, a capacidade funcional e a pressão arterial também parecem ser favorecidas por essa modalidade de treinamento<sup>(9,13)</sup>. Considerando que o TMI promove aumento do limiar de ativação do metaborreflexo respiratório e que mudanças no padrão respiratório estimulam a atividade barorreflexa, acredita-se que a melhora do controle autonômico possa ser um dos mecanismos fisiológicos para tais resultados<sup>(13,16,17)</sup>. Entretanto, os estudos que avaliaram os efeitos do TMI sobre a função autonômica foram realizados em amostras heterogêneas e metodologias diversas, tornando-se relevante avaliar o nível de evidência desses estudos e a efetividade da aplicação do TMI sobre o SNA. Portanto, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente evidências que apontam o efeito do treinamento muscular inspiratório sobre a função autonômica.

## Metodologia

O estudo de revisão sistemática foi realizado seguindo as orientações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*)<sup>(18)</sup>.

A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE, PEDro, SciELO e LILACS, e incluiu artigos publicados até janeiro de 2017 na língua portuguesa e inglesa. Adotou-se, ainda, como critérios de inclusão artigos com delineamento de ensaio clínico controlado e randomizado (ECCR) e que utilizaram o TMI como intervenção.

A estratégia de busca na base de dados seguiu-se da seguinte forma: os descritores da intervenção "*breathing exercises*" ou "*inspiratory muscle training*" ou "*respiratory muscle training*" foram associados aos descritores do desfecho "*autonomic nervous system*" ou "*sympathetic nervous system*" ou "*parasympathetic nervous system*" ou "*baroreflex*" ou "*heart rate variability*" ou "*autonomic function*" ou "*autonomic control*".

Foram excluídos os artigos que realizaram o TMI associado à outra técnica fisioterápica respiratória ou ao treinamento físico aeróbico/resistido, além daqueles que não descreveram, de maneira detalhada, o protocolo de treinamento.

A busca e seleção dos artigos foram realizadas por dois revisores independentes (LBA e MBS) e as discordâncias durante o processo foram decididas por consenso. Inicialmente, foi realizada leitura dos títulos dos estudos e selecionados aqueles que faziam menção ao TMI e sistema nervoso autônomo. Posteriormente, foi realizada leitura dos resumos a fim de identificar os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Foi realizada busca por outros artigos a partir das referências dos estudos já selecionados. Em seguida, a leitura completa dos artigos selecionados foi realizada para extração dos dados de interesse para a revisão e avaliação final do estudo pela escala PEDro. A referida escala possui 11 critérios e tem como objetivo avaliar a qualidade dos ECCR. Os estudos avaliados pela escala PEDro podem ter escore variando de 1 a 10, visto que o critério número um não é pontuado.

## Resultados

### *Descrição da busca e revisão sistemática de estudos*

A busca inicial selecionou 178 artigos encontrados nas bases de dados, sendo seis artigos excluídos por estarem duplicados. Foram selecionados outros nove artigos de outra fonte, a partir das referências dos artigos elegíveis para a leitura na íntegra. Assim, a busca selecionou 181 artigos para a leitura dos títulos. Desses, 153 foram excluídos a partir da leitura do título e, sequencialmente, 22 foram excluídos a partir da leitura dos resumos. Assim, seis artigos foram

considerados elegíveis para leitura na íntegra. Desses, dois foram excluídos devido ao delineamento do estudo. Ao final, quatro artigos foram considerados para a presente revisão sistemática (Figura 1).

#### *Características dos estudos*

Todos os estudos selecionados verificaram o efeito do TMI no grupo experimental comparando-o ao grupo controle, que realizou o mesmo protocolo de treinamento, mas sem carga resistiva ou com carga resistiva inspiratória mínima oferecida pelo dispositivo utilizado. Os artigos foram avaliados quanto a qualidade metodológica, como indicado na Tabela 1, e obtiveram nota 4<sup>(14)</sup> ou 6<sup>(12,13,15)</sup>.

Os estudos incluídos observaram os efeitos do TMI realizado com dispositivos de carga linear sobre o controle autonômico de pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares. A amostra total avaliada somou 72 pacientes, com média de idade entre 55 e 65 anos (Tabela 2).

A modulação autonômica foi avaliada em três estudos por meio da técnica indireta da VFC<sup>(12-14)</sup> e em um estudo pela dosagem dos níveis plasmáticos de catecolaminas plasmáticas<sup>(15)</sup>.

A descrição dos protocolos de TMI realizados em cada estudo está apresentada na Tabela 3.

#### *Efeitos do TMI no controle autonômico*

Em três estudos o TMI melhorou o controle autonômico<sup>(13-15)</sup>. Desses, em um houve diminuição da atividade nervosa simpática (ANS) evidenciada pela redução dos níveis sanguíneos de noradrenalina após o período de treinamento<sup>(15)</sup>. Os outros dois estudos mostraram aumento da modulação vagal<sup>(13)</sup> e diminuição da ANS<sup>(13,14)</sup> apontados, respectivamente, pelo aumento da densidade espectral da banda de alta frequência e pela redução da banda de baixa frequência avaliados pela VFC (Tabela 2). Em um estudo<sup>(12)</sup> não foi observada alteração no controle autonômico avaliado por meio de medidas de VFC com a realização do TMI (Tabela 2).

### **Discussão**

Esse foi o primeiro estudo a revisar sistematicamente o efeito do TMI sobre o SNA. Os estudos selecionados mostraram que essa modalidade de treinamento, que visa melhorar primariamente a força e a resistência muscular inspiratória, também é capaz de promover benefícios no controle autonômico, especialmente em fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Sabe-se que a disfunção autonômica é uma característica marcante no curso fisiopatológico das doenças cardiovasculares<sup>(3-6)</sup>. Em função disso, medidas que possam reverter ou amenizar essas alterações merecem destaque, dentre elas o treinamento aeróbico<sup>(19)</sup> e, conforme apresentamos, o TMI. De fato, a maioria dos estudos dessa revisão aponta para melhora do controle autonômico com o TMI, independente da prescrição e da forma de avaliação do SNA. Além disso, um dos estudos<sup>(10)</sup> excluídos da presente revisão sistemática, por não ter delineamento de ECCR, avaliou o efeito do TMI sobre a ANS através da microneurografia em pacientes com insuficiência cardíaca. Embora o estudo não tenha sido selecionado para inclusão na presente revisão, consideramos relevante o achado de redução do número de disparos simpáticos após a intervenção.

Corrêa et al.<sup>(12)</sup> não observaram efeitos positivos do TMI sobre o controle autonômico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e fraqueza da musculatura respiratória. Por outro lado, Kaminski et al.<sup>(14)</sup> verificaram que o TMI melhorou a atuação do SNA em pacientes com a mesma doença, mas sem diagnóstico de fraqueza muscular respiratória. Diferentemente da interação entre fraqueza muscular inspiratória e TMI para o desfecho pressão inspiratória máxima (P<sub>Imáx</sub>), que indica que quanto menor a P<sub>Imáx</sub> pré-intervenção, maior a melhora observada após o treinamento<sup>(20,21)</sup>, possivelmente, para esses pacientes com maior prejuízo da força muscular respiratória, a intensidade e/ou o tempo de aplicação do TMI podem ter sido insuficientes para gerar as adaptações autonômicas positivas observadas nas demais populações.

Observamos que a maior parte dos estudos<sup>(12-14)</sup> selecionados aplicou protocolos de TMI a 30% da P<sub>Imáx</sub> pelo período de 30 minutos, diariamente, durante oito semanas. Vários outros trabalhos já demonstraram que este protocolo de treinamento promove melhora não apenas da força e resistência muscular respiratória, mas também da capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com doenças crônicas<sup>(9,22)</sup>. Esses protocolos com maior número de repetições e menor intensidade parecem elicitar respostas hemodinâmicas menos exacerbadas durante o exercício muscular inspiratório, oferecendo maior segurança para os pacientes com doenças cardiovasculares. Realmente, Dempsey *et al.*<sup>(23)</sup> verificaram que o exercício muscular inspiratório, quando realizado em intensidades elevadas, pode causar fadiga da musculatura inspiratória, provocando aumento abrupto da ANS. Considerando-se que o incremento da ANS está relacionado ao aumento do trabalho miocárdico, da resistência vascular periférica e da pressão arterial<sup>(24)</sup>, em intensidades elevadas os pacientes estariam expostos a maior risco de eventos cardiovasculares agudos.

Por outro lado, um dos trabalhos analisados<sup>(15)</sup> aplicou o TMI com alta intensidade (75% da P<sub>Imáx</sub>) e sessões de curta duração (30 respirações) em pacientes com apneia do sono. Ainda assim, os autores reportaram desfechos favoráveis sobre a atuação do SNA. No entanto, já foi demonstrado que uma única sessão dessa modalidade de exercício com cargas elevadas gerou maior ANS e menor ativação parassimpática quando comparada à sessão com cargas mais baixas em indivíduos idosos e saudáveis<sup>(25,26)</sup>, o que pode conferir maior risco cardiovascular aos pacientes. Dessa forma, novos estudos devem esclarecer os efeitos fisiológicos agudos e crônicos do TMI com cargas elevadas e/ou alta intensidade em diferentes populações.

Os prováveis mecanismos que justificam a melhora do controle autonômico com o TMI fogem do escopo dessa revisão. Entretanto, podemos especular algumas justificativas: 1) melhora dos reflexos periféricos alterados em doenças crônicas. A melhora da força muscular inspiratória aumenta a resistência à fadiga, reduzindo a liberação de metabólitos por esses músculos, o que pode atenuar o estímulo ao metaborreflexo respiratório<sup>(16)</sup>. Em animais, também já foi verificado melhora da sensibilidade dos barorreceptores em resposta ao programa de TMI<sup>(27)</sup>. Ainda, o reflexo cardiopulmonar, conhecido como “freio” vagal, pode ser estimulado a partir do aumento dos volumes pulmonares obtido com a inspiração sustentada realizada durante o TMI<sup>(28)</sup>; 2) a influência da respiração no controle da ANS. A proximidade e as conexões neurais entre o centro cardiovascular e o centro respiratório já foram descritas, de forma que intervenções que atuem no controle respiratório podem gerar respostas nas variáveis cardiovasculares<sup>(29,30)</sup>.

Os resultados do presente estudo devem ser interpretados com cuidado, uma vez que apresentam algumas limitações. Notavelmente, o tamanho amostral dos estudos incluídos na presente revisão, sobretudo os que utilizaram como método de avaliação a VFC, pode ser considerado pequeno. Além disso, a heterogeneidade das características dos participantes investigados dificulta a generalização dos resultados para outras populações, principalmente aquela com fraqueza muscular respiratória. Finalmente, somente um estudo investigou o efeito do TMI prescrito por séries e repetições, dificultando conclusões acerca do protocolo mais indicado para a melhora do controle autonômico. Assim, sugere-se que novos ECCR's sejam realizados com diferentes características de amostras, em participantes com e sem fraqueza muscular respiratória e por meio de diferentes prescrições de TMI.

Os achados de melhora do controle autonômico são especialmente importantes, pois existem evidências mostrando que além da participação da disfunção autonômica na fisiopatologia de diversas doenças, como hipertensão arterial<sup>(3)</sup>, o desbalanço autonômico confere pior prognóstico aos indivíduos<sup>(31-34)</sup>. Sabe-se que ANS tem efeito tóxico ao coração,

gerando morte programada dos cardiomiócitos e aumento do trabalho miocárdico<sup>(35)</sup>, enquanto a atividade parassimpática confere efeito cardioprotetor<sup>(36)</sup>. Assim, indivíduos com disfunção autonômica apresentam maior risco de descompensação cardíaca<sup>(33)</sup> e de morte súbita<sup>(34)</sup>, e intervenções que possibilitem melhora desse quadro são especialmente benéficas à saúde desses pacientes, representando relevante implicação para a prática clínica. Nesse sentido, as diretrizes mais recentes para o tratamento de doenças cardiovasculares apontam para o TMI como uma alternativa no processo de reabilitação cardiovascular<sup>(37)</sup>.

## **Conclusão**

Concluimos que o TMI parece melhorar o controle autonômico cardíaco e sistêmico, principalmente em doentes cardiovasculares. Fica evidente que a heterogeneidade da prescrição do TMI pode influenciar os benefícios autonômicos promovidos por esse treinamento, sendo essencial a realização de novos estudos acerca dessa temática.



## Referências

1. Wehrewin EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Compr Physiol*. 2016;6(1):1239-78.
2. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci*. 2010;6(1):11-8.
3. Liao D, Cai J, Barnes RW, Tyroler HA, Rautaharju P, Holme I *et al*. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens*. 1996;9(12):1147-56.
4. Phillips JK. Autonomic dysfunction in heart failure and renal disease. *Front Physiol*. 2012;3:219.
5. Jyotsna VP, Singh AK, Deepak KK, Sreenivas V. Progression of cardiac autonomic dysfunction in newly detected type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(1):e5-6.
6. Pantoni CBF, Reis MS, Martins LEB, Catai AM, Costa D, Borghi-Silva A. Study of heart rate autonomic modulation at rest in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(1):35-41.
7. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ *et al*. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011;58(6):1049-56.
8. Lazzeroni D, Castiglioni P, Bini M, Faini A, Camaiora U, Ugolotti PT *et al*. Improvement in aerobic capacity during cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients: Is there a role for autonomic adaptations? *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(4):357-64.
9. Bargi G, Guçlu MB, Aribas Z, Aki SZ, Sucak GT. Inspiratory muscle training in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):647-59.
10. Mello PR, Guerra GM, Borile S, Rondon MU, Alves MJ, Negrão CE *et al*. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(5):255-61.
11. Hermes BM, Cardoso DM, Gomes TJ, Santos TD, Vicente MS, Pereira SN *et al*. Short-term inspiratory muscle training potentiates the benefits of aerobic and resistance training in patients undergoing CABG in phase II cardiac rehabilitation program. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(4):474-81.

12. Corrêa AP, Ribeiro JP, Balzan FM, Mundstock L, Ferlin EL, Moraes RS. Inspiratory muscle training in type 2 diabetes with inspiratory muscle weakness. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1135-41.
13. Ferreira JB, Plentz RD, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2013;166(1):61-7.
14. Kaminski DM, Schaan BD, da Silva AM, Soares PP, Lago PD. Inspiratory muscle training in patients with diabetic neuropathy: a randomized clinical trial. *Clin Auton Res.* 2015;25(4):263-6.
15. Vranish JR, Bailey EF. Inspiratory muscle training improves sleep and mitigates cardiovascular dysfunction in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2016;39(6):1179-85.
16. Witt JD, Guenette JA, Rupert JL, McKenzie DC, Sheel AW; Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol.* 2007;584 (3):1019-28.
17. Jones CU, Sangthong B, Pachirat O, Jones DA. Slow breathing training reduces resting blood pressure and the pressure responses to exercise. *Physiol Res.* 2015;64(5):673-82.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
19. Besnier F, Labrunée M, Pathak A, Paw-Le Traon A, Gales C, Sénard JM *et al.* Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2017;60(1):27-35.
20. Montemezzo D, Fregonezi GA, Pereira DA, Britto RR, Reid WD. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Physic Med Rehabil.* 2014;95(7):1398-407.
21. Basso-Vanelli RP, Di Lorenzo VA, Labadessa IG, Regueiro EM, Jamami M, Gomes EL *et al.* Effects of inspiratory muscle training and calisthenics-and-breathing exercises in COPD with and without respiratory muscle weakness. *Respir Care.* 2016;61(1):50-60.
22. Zeren M, Demir R, Yigit Z, Gurses HN. Effects of inspiratory muscle training on pulmonary function, respiratory muscle strength and functional capacity in patients with atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2016;30(12):1165-74.
23. Dempsey JA. New perspectives concerning feedback influences on cardiorespiratory control during rhythmic exercise and on exercise performance. *J Physiol.* 2012;590(17):4129-44.
24. St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol.* 2000;529(2):493-504.

25. Archiza B, Simões RP, Mendes RG, Fregonezi GA, Catai AM, Borghi-Silva A. Effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. *Braz J Phys Ther.* 2013;17(4):401-8.
26. Plentz RDM, Silva VG, Dipp T, Macagnan FE, Lemos LC, Tartari JLL *et al.* Treinamento (Entrenamiento) muscular inspiratório para o controle (el control) autonômico de indivíduos saudáveis (sanos). *Salud(i)ciência.* 2014;21(1):28-34.
27. Jaenisch RB, Hentschke VS, Quagliotto E, Cavinato PR, Schmeing LA, Xavier LL, *et al.* Respiratory muscle training improves hemodynamics, autonomic function, baroreceptor sensitivity, and respiratory mechanics in rats with heart failure. *J Appl Physiol.* 2011;111(6):1664-70.
28. Shepherd JT. The lungs as receptor sites for cardiovascular regulation. *Circulation.* 1981;63(1):1-10.
29. Dempsey JA, Sheel AW, St Croix CM, Morgan BJ. Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2002;130(1):3-20.
30. Neff RA, Wang J, Baxi S, Evans C, Mendelowitz D. Respiratory sinus arrhythmia: endogenous activation of nicotinic receptors mediates respiratory modulation of brainstem cardioinhibitory parasympathetic neurons. *Circ Res.* 2003;93(6):565-72.
31. Pei J, Tang W, Li LX, Su CY, Wang T. Heart rate variability predicts mortality in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2015;37(7):1132-7.
32. Compostella L, Nicola R, Tiziana S, Caterina C, Fabio B. Autonomic dysfunction predicts poor physical improvement after cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Res Cardiovasc Med.* 2014;3(4):e25237.
33. Danilowicz-Szymanowicz L, Suchecka J, Niemirycz-Makurat A, Rozwadowska K, Raczak G. Autonomic predictors of hospitalization due to heart failure decompensation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152372.
34. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation.* 1984;69(4):790-800.
35. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-62.
36. Gourine A, Gourine AV. Neural mechanisms of cardioprotection. *Physiology.* 2014;29(2):133-40.

37. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica – 2012. Arq Bras Cardiol. 2012;98(1 supl 1):1-33.

**Tabela 1. Qualidade metodológica dos estudos baseada na escala PEDro**

Artigos avaliados	Critérios											Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Corrêa <i>et al.</i> , 2011 <sup>(12)</sup>	✓	✓		✓	✓		✓			✓	✓	6/10
Ferreira <i>et al.</i> , 2013 <sup>(13)</sup>	✓	✓	✓	✓	✓					✓	✓	6/10
Kaminski <i>et al.</i> , 2015 <sup>(14)</sup>	✓	✓			✓					✓	✓	4/10
Vranish <i>et al.</i> , 2016 <sup>(15)</sup>	✓	✓		✓	✓			✓		✓	✓	6/10

Critérios: 1=critérios de elegibilidade especificados; 2=alocação randomizada; 3=alocação secreta; 4=comparação das características basais; 5=sujeitos cegos; 6=terapeutas cegos; 7=avaliadores cegos; 8=descrição do acompanhamento dos sujeitos; 9=análise de intenção de tratamento; 10=comparações inter-grupos; 11=medidas de precisão e variabilidade. O item 1 não contribui para o escore total.

**Tabela 2. Características dos estudos incluídos**

<b>Estudo</b>	<b>Amostra estudada (diagnóstico; idade; sexo)</b>	<b>N</b>	<b>Medida utilizada para avaliação do controle autonômico</b>	<b>Resultado</b>
Corrêa <i>et al.</i> <sup>(12)</sup>	Diabetes Mellitus tipo 2 com fraqueza da musculatura da musculatura inspiratória; 63,0 anos; 48% homens.	Total = 25 GE = 12 GC = 13	VFC avaliada durante 24 horas (domínio do tempo) e durante 5 minutos no repouso e após manobra postural passiva (domínio da frequência).	Não foram observadas alterações no controle autonômico cardíaco.
Ferreira <i>et al.</i> <sup>(13)</sup>	Hipertensão essencial; 56,9 anos; 38% homens.	Total = 13 GE = 6 GC = 7	VFC avaliada em intervalo de curta duração (domínio da frequência).	As bandas espectrais LF e HF, em unidades normalizadas, reduziram e aumentaram, respectivamente, somente no GE, sendo diferentes do GC.
Kaminski <i>et al.</i> <sup>(14)</sup>	Neuropatia autonômica diabética; 55,5 anos; sexo dos participantes não relatado.	Total = 10 GE = 5 GC = 5	VFC avaliada em intervalo de curta duração (domínio do tempo e domínio da frequência).	A banda espectral LF, em unidades normalizadas, reduziu somente no GE.

Vranish <i>et al.</i> <sup>(15)</sup>	Apneia obstrutiva do sono; 65,3 anos; sexo dos participantes não relatado.	Total = 24 GE = 12 GC = 12	Catecolaminas plasmáticas circulantes.	Os níveis de noradrenalina reduziram somente no GE.
---------------------------------------	---	----------------------------------	--	--

---

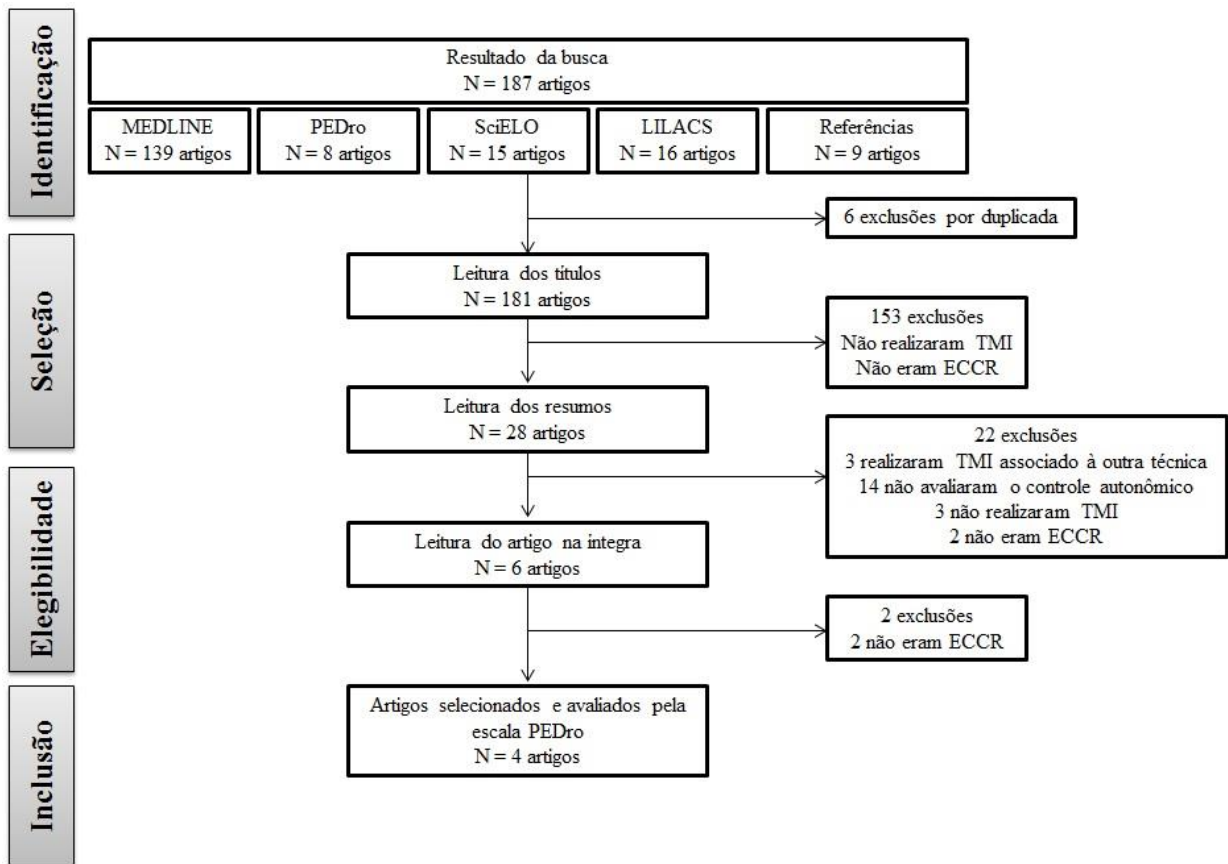
GE=grupo experimental; GC=grupo controle; VFC=variabilidade da frequência cardíaca; LF=banda de baixa frequência da densidade espectral de potência; HF=banda espectral de alta frequência da densidade espectral de potência.

**Tabela 3. Características do treinamento muscular inspiratório realizado no GE.**

<b>Estudo</b>	<b>Intensidade (% PImáx)</b>	<b>Tempo/ Repetições</b>	<b>Frequência (dias/semana)</b>	<b>Duração (semanas)</b>	<b>Supervisão (dias/semana)</b>
Corrêa <i>et al.</i> <sup>(12)</sup>	30	30 minutos	7	8	Sim (1)
Ferreira <i>et al.</i> <sup>(13)</sup>	30	30 minutos	7	8	Sim (1)
Kaminski <i>et al.</i> <sup>(14)</sup>	30	30 minutos	7	8	Sim (1)
Vranish <i>et al.</i> <sup>(15)</sup>	75	30 repetições	7	6	Sim (1)

GE=grupo experimental; PImáx=pressão inspiratória máxima.





**Figura 1.** Fluxograma da busca e seleção dos artigos. TMI=treinamento muscular inspiratório; ECCR=ensaio clínico controlado randomizado.

**7 ARTIGO 4**

**Artigo original formatado e publicado no periódico *Supportive Care in Cancer***

**Fator de Impacto: 2,754; Qualis: A1**

***Support Care Cancer* 2019 [Epub ahead of print]**

**Safety and feasibility of inspiratory muscle training for hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled study**

Leonardo Barbosa de Almeida, M.S.<sup>1</sup>, Patrícia Fernandes Trevizan, Ph.D.<sup>1</sup>, Mateus Camaroti Laterza, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Abrahão Elias Hallack Neto, Ph.D.<sup>3</sup>, Ana Carolina Amaral de São José Perrone, M.S.<sup>3</sup>, Daniel Godoy Martinez, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cardiovascular Research Unit and Exercise Physiology, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

<sup>2</sup> Master's Program on Rehabilitation Sciences, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

<sup>3</sup> Department of Hematology, Hemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil. Department of Clinical Medical, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

Corresponding author:

Leonardo Barbosa de Almeida, M.S., Federal University of Juiz de Fora, Cardiovascular Research Unit and Exercise Physiology, José Lourenço Kelmer, s/n, Martelos, 36036-900, Juiz de Fora, Brazil

Fax: +32/2102 3291

[almeidalb@hotmail.com](mailto:almeidalb@hotmail.com)

Clinical trial registration: NCT03373526

ORCID:

Leonardo Barbosa de Almeida - 0000-0002-3840-9042

Patrícia Fernandes Trevizan - 0000-0001-5517-8285

Mateus Camaroti Laterza - 0000-0002-3984-4951

Abrahão Elias Hallack Neto – 0000-0001-6671-9710

Ana Carolina Amaral de São José Perrone - 0000-0001-5901-6398

Daniel Godoy Martinez - 0000-0003-0034-7963

**Acknowledgments:**

The authors would like to thank the BMT team for their assistance.

**Author contributions:**

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Leonardo Barbosa de Almeida and Daniel Godoy Martinez. The first draft of the manuscript was written by Leonardo Barbosa de Almeida and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## **Abstract**

**PURPOSE:** Patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) usually experienced respiratory muscle weakness. Inspiratory muscle training (IMT) at HSCT has not been studied yet. Thus, it is important to evaluate the safety, feasibility and preliminary effectiveness of IMT for hospitalized patients undergoing HSCT with an unstable and acute clinical condition.

**METHODS:** This is a randomized controlled feasibility study. Thirty-one hospitalized patients undergoing HSCT were randomized to the conventional physical rehabilitation (CON) or to the IMT group (conventional physical rehabilitation + IMT). IMT was carried out at 40% of maximal inspiratory pressure (MIP), 5 sessions weekly, 10-20 min/session. Primary outcomes were safety and feasibility (recruitment, adherence and attrition rates) of IMT. Secondary outcomes were respiratory strength, respiratory rate, oxygen saturation and frequency of patients with oxygen desaturation, bleeding, dyspnea and acute pulmonary edema.

**RESULTS:** Patients were allocated to the IMT (N=15; 43.6 yr) or to the CON group (N=16; 46.6 yr). The recruitment rate was 100%, the adherence rate was 91% and attrition was 13% to IMT. Two events were observed in 126 IMT sessions (1.5%). MIP increased in the IMT group ( $P<0.01$ ). No differences were observed in respiratory rate and oxygen saturation between groups. Trends to negative outcomes were observed in the CON in comparison to IMT group for a need of oxygen therapy (18% vs. 6%), bleeding (12% vs. 6%), dyspnea (25% vs. 13%) and acute pulmonary edema (6% vs. 0%).

**CONCLUSIONS:** IMT is safe, feasible and improves the inspiratory muscle strength in hospitalized patients undergoing HSCT.

**Keywords:** Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Bone Marrow Transplantation; Rehabilitation; Breathing Exercises.

## **Introduction**

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a recognized treatment for malignant and non-malignant hematologic and immunologic diseases. There are several modalities of HSCT, but autologous and allogeneic HSCT are more frequently applied. Autologous HSCT represents the transplantation with an individual's own hematopoietic stem cells and is indicated for restoring hematopoiesis after ablative chemotherapy. On the other hand, allogeneic HSCT aims to create a new bone marrow with related or unrelated donor's stem cells after a conditioning regimen (ablative or non-myeloablative conditioning) [1, 2].

Usually, patients submitted to HSCT experienced adverse symptoms, regardless of the HSCT type. The common symptoms are nausea, diarrhea, fatigue and vomiting [3]. Moreover, reduced physical performance and intolerance to exercise are key symptoms of this treatment [4, 5]. These impairments may be related to cardiac toxicity and peripheral mechanisms, such as skeletal muscle weakness [5]. It is known that patients presented diminished muscle strength prior to HSCT [6] and this capacity decreases even more during hospitalization for HSCT [7]. Interestingly, the skeletal muscle weakness is not observed only on peripheral muscle, but also on their respiratory muscles [7]. The reduced respiratory muscle strength has been associated with the diminished physical performance [8] and poor prognosis, as well as a higher mortality rate in some diseases [9, 10]. Furthermore, inspiratory muscle strength is an independent risk factor for myocardial infarction and cardiovascular death [11].

Hospitalized patients for HSCT have been widely treated through exercise-based rehabilitation in order to improve muscle strength, cardiorespiratory fitness, fatigue and quality of life [12-16]. However, no study applied any specific exercise modality during hospitalization for HSCT for improving respiratory muscle strength and efficient pattern of breathing, such as inspiratory muscle training (IMT). The use of IMT has been considered safe and feasible when applied to most populations [17-19] and has shown relevant outcomes, such as respiratory muscle strength improvement and reduced duration of mechanical ventilation. Thus, considering that hospitalized patients for HSCT have an unstable and acute clinical condition, it is important to know whether IMT is safe and feasible. The aim of this study was to evaluate the safety, feasibility and preliminary effectiveness of IMT in hospitalized patients undergoing HSCT.

## **Methods**

### **Study design**

This prospective randomized controlled feasibility study was conducted at the University Hospital of Federal University of Juiz de Fora, Brazil, from November 2017 until December 2018. This study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee (2.354.808) and each patient provided written informed consent. The study was registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (number NCT03373526).

Before the intervention started, the sample was stratified by type of transplantation (autologous or allogeneic) and sex. Then, patients were randomly allocated using sequentially-numbered, opaque, sealed envelopes to the Control group (CON) or to the Inspiratory Muscle Training group (IMT). The CON received the conventional physical rehabilitation and IMT received the conventional physical rehabilitation plus an inspiratory muscle training protocol. Assessments were performed by the same examiner, who was non-blinded, at admission and hospital discharge. The primary outcomes were safety and feasibility (recruitment, adherence and attrition) and the secondary ones were respiratory muscle strength, respiratory vital signs and symptoms related to the respiratory system.

### **Participants**

The study sample included patients admitted consecutively to Bone Marrow Transplantation Unit (BMTU) for autologous or allogeneic HSCT, both male and female patients, who were older than 18 and younger than 65 years. Patients were monitored from admission until hospital discharge. Patients were excluded if they were smokers, alcoholics, having previous cardiac disease, physically active for at least three months prior to hospitalization, having orthopedic limitations and/or cognitive alterations that constrained the physical training and the assessments. Moreover, patients admitted to BMTU for post-HSCT complications and who developed metastasis and graft-versus-host disease during hospitalization were also excluded.

Based on a sample size calculation pilot study, it was required a total of 14 patients in the experimental group to find an attrition rate of about 19% for a  $\alpha$  value of 0.05 [20].

## **Intervention**

All patients admitted at BMTU received conventional physical rehabilitation, which was composed of mobilization and respiratory exercises. The mobilization exercises included stretching and strengthening of the whole body, coordination and balance exercises. Moreover, all patients were invited to perform aerobic exercises (5 sessions weekly, during 10 to 20 minutes of moderate-intensity exercise calculated by heart rate reserve equation – 50 to 70% of heart rate reserve) using a lower limb cycle ergometer (Live up Sports®, Paraná, Brazil). At the weekend, when indicated, patients received functional exercises in order to simulate the basic activity of daily living (ADL). The CON group received only conventional physical rehabilitation.

The IMT group received conventional physical rehabilitation plus inspiratory muscle training. IMT was performed using an inspiratory pressure threshold loading device (POWERbreath® Plus, IMT Technologies Ltd., Birmingham, UK). The patients were positioned sitting and instructed to perform a 12-16 diaphragmatic breathing per minute. Patients received IMT at 40% of maximal inspiratory pressure (MIP), during 10 to 20 minutes/day for 5 days/week.

All exercises were performed individually in the isolation room of each participant and were supervised by a physiotherapist. The physiotherapists wore masks, aprons and plastic gloves at a neutropenia phase (neutrophil lower than 500 cells/mm<sup>3</sup>). The indications and contraindications for physical rehabilitation treatment were assessed daily depending on clinical and laboratory parameters. These criteria are described in Fig1.

## **Transplantation protocol**

Transplantation characteristics were collected from medical records and are summarized in Table 1. Patients received LEAC, CBV, Melphalan, Fludarabine + Busulfan, and Cyclophosphamide. Besides conditioning regimen, the usual care included transfusion of red blood cells and/or platelets, antibiotic, antiviral, antifungal and symptom medication in accordance with a physician. Moreover, patients were followed by a multidisciplinary team during the hospitalization.

## **Measurements**

*Demographic and clinical characteristics*

Age, sex, body mass index, diagnosis, comorbidities, functional status (Karnofsky Performance Status scale), dyspnea, left ventricular ejection fraction (LVEF) and pulmonary function variables were collected from medical records. Dyspnea was assessed using the Modified Medical Research Council (MMRC) dyspnea scale, which is graded from zero (dyspnea only with strenuous exercise) to four (breathless at rest and/or when dressing) [21]. Pulmonary function variables (forced vital capacity - FVC; forced expiratory volume in the first second - FEV1; and forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity - VEF1/FVC) were expressed as the percentages of the predicted values. ATS reference values were used for comparison [22].

### *Safety and feasibility*

Safety was assessed by the number of spontaneous or unexpected reactions and adverse events potentially resulted from the intervention. These adverse events could occur during or after the intervention protocol (blood pressure greater than 170/100 mmHg, desaturation of oxygen greater than 4%, severe musculoskeletal and/or chest pain, dyspnea greater than 6 on the Borg scale, dizziness, nausea, vomiting, epistaxis or other bleeding, loss or obstruction of the central or peripheral catheter). Medical records were verified daily in order to know any adverse event that could be associated with intervention protocol, such as bleeding, musculoskeletal pain and fatigue.

Feasibility was verified by the recruitment rate (participants divided by the total number of eligible patients), adherence to the intervention (number of training sessions divided by the total number of potential sessions; number of total performed minutes divided by the total programmed minutes) and attrition rate (number of patients who did not complete the protocol divided by the total number of patients included in the study). In order to understand the adherence information, patients were interviewed about the reasons for nonparticipation. Recruitment level was considered good if at least 60% of eligible patients were included. Adherence level was considered good if at least 70% of the potential sessions/minutes were performed. Attrition level was considered high if 30% or more of the patients dropped out of the protocol. The IMT protocol was considered safe if less than 5% of adverse events were observed during or after the intervention [23].

### *Respiratory muscle strength*



MIP and maximal expiratory pressure (MEP) were measured by a digital manovacuometry (MVD300®, Globalmed, Porto Alegre, Brazil) according to ERS guidelines [24]. The performed MIP and MEP were compared to predict values in accordance with Neder et al [25].

#### *Respiratory signs and symptoms*

Patient's respiratory rate was measured in a sitting position for 1 minute under a physiotherapist observation. Peripheral oxygen saturation was measured by an oximeter of the multiparameter monitor (DIXTAL 2023®, Manaus, Brazil).

Medical records were assessed in order to analyze potential symptoms and negative outcomes related to the respiratory system, such as the need for oxygen therapy, pulmonary bleeding, dyspnea and acute pulmonary edema.

#### *Statistical analysis*

Results are expressed as a mean  $\pm$  standard deviation (SD), 95% confidence interval, median (25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles), or percentage. Categorical variables were subjected to a  $\chi^2$  or Fisher test. Data distribution was analyzed using a Shapiro-Wilk test. All data showed a normal distribution. Demographic and clinical variables were subjected to a Student's t-test. Between groups, differences in the respiratory muscle strength and respiratory vital signs at admission and hospital discharge were analyzed using a two-way ANOVA for repeated measures (group vs. time). Post hoc pairwise comparisons were performed using Fisher's least significant difference test. Probability values of  $P \leq 0.05$  were considered statistically significant. The data were analyzed as an intention-to-treat.

Measures of effect size in the repeated-measures ANOVA were shown in partial  $\eta^2$  in which the cutoff points for small, medium and large effects were 0.01, 0.06, and 0.14, respectively.<sup>16</sup> All statistical analysis was performed using STATISTICA (version 8.0, StatSoft, USA).

## **Results**

Thirty-one eligible patients were recruited (recruitment of 100%) (Fig2). Four patients admitted in BMTU could not be included in this study due to hospitalization caused by post-HSCT complications, previous cardiac disease, and amputation of upper and lower limbs. Therefore, 31 patients were randomly designated to the CON (n = 16) or the IMT group (n = 15). The groups were similar regarding disease stage. Demographic and clinical characteristics are shown in Table 1.

Two patients dropped out of the IMT protocol (1 patient refused to continue the protocol and 1 did not continue due to complications during hospitalization). Thus, the attrition rate was 13%. Patients performed 92.5 of 101 programmed minutes of IMT and 8 of 8.8 programmed sessions. Therefore, the adherence rate was 90.9 - 91.5% (Table 2). Considering that the programmed IMT was based on clinical and laboratory parameters, all refusal occurred due to the patient's lack of interest and/or due to their self-reported poor health status. Moreover, it was observed 2 adverse events (desaturation of oxygen and vomiting) during IMT in 126 performed sessions. Thus, 1.5% of performed sessions showed an adverse event possibly related to the protocol.

The secondary outcomes showed relevant results. The CON and IMT groups were similar with respect to respiratory rate and oxygen saturation. However, the IMT group showed reduced respiratory rate in comparison to CON, independently of time ( $P$  group = 0.03; effect size:  $\eta^2 = 0.13$ ), and the interaction between time and group in terms of oxygen saturation almost reached statistical significance with a moderate effect size ( $P$  interaction = 0.07; effect size:  $\eta^2 = 0.10$ ). Moreover, IMT patients significantly increased their MIP, whereas there was a trend toward reduction in the CON group ( $P=0.09$ ) ( $P$  interaction < 0.01; effect size:  $\eta^2 = 0.36$ ) (Table 3). No significant difference was observed between groups for MEP (Table 3) and respiratory signs and symptoms (Table 2).

## **Discussion**

Several studies have investigated the impact of physical rehabilitation in patients undergoing HSCT [12-16]. However, no study applied a specific treatment modality in order to maintain or improve respiratory muscle strength, such as IMT. Thus, this is the first study which has investigated the safety and feasibility, as well as the preliminary clinical impact of

IMT in hospitalized patients undergoing HSCT. This study showed that IMT is safe, feasible, and may improve the respiratory system.

The present study limited IMT for patients with platelet counts lower than 20000 cells/mm<sup>3</sup> and hemoglobin lower than 7 g/dL. Although there are data indicating that the bleeding risk does not depend on the platelets counts [26], and considering that some studies applied exercises with arbitrary platelet counts greater than 10000 cells/mm<sup>3</sup> and hemoglobin greater than 7-8 g/dL, this study is in accordance with published data [14, 15, 27]. Moreover, it is important to highlight that even with lower platelet and hemoglobin counts, other exercises without resistive loading were suggested to the patients.

This study showed positive results in terms of safety and feasibility. In this study, it was verified a high recruitment rate (100%) in comparison to other studies, which reported rates ranging from 56 to 91% [17, 18, 29]. In these studies, the reasons for nonparticipation were lack of interest or barriers, such as language or distance from the rehabilitation center. On the other hand, this study observed similar rates of attrition (13%) compared to recently published studies (9 – 19%) [20, 30]. In this study, patients dropped out due to their refusal or medical problems, as well as other studies, which also reported these reasons, but added death during hospitalization as an impediment to finish the protocol. Moreover, this study showed adherence rate between 90.9 - 91.5%. Several studies reported adherence rates but in different ways. One study reported the percentage of patients who completed at least 150 minutes/week of prescribed exercise [30]. Others calculated the adherence based on the number of performed sessions or minutes by the number of prescribed sessions or minutes. This study considered the calculation based on sessions and minutes, and found higher adherence rates in comparison to others (5.9 – 89%) [20, 31].

Few studies reported adverse events rates [28, 29]. Whereas one study reported no events during rehabilitation protocol [29], another study presented 4 skeletal muscle disorders grade II [28]. In this study, it was observed oxygen desaturation and vomiting during IMT. Although the patient did not report nausea to IMT session previously, the vomiting episode was attributed to the intervention, since it occurred during the exercise. Nevertheless, the adverse events rate about 1.5% (less than 5%) shows that the intervention is safe. Thus, this study proved that the applied clinical and laboratory parameters make the use of the resistive exercise of respiratory muscle, with pulmonary repercussions, safe and feasible within the process of bone

marrow transplantation. Moreover, this study becomes relevant since knowing why patients refuse to participate in interventions involving exercise, as well as the safety of the new intervention in critical patients, allows the understanding of the applicability of individualized prescriptions based on clinical and laboratory criteria.

It has been shown that patients presented diminished respiratory muscle strength prior to HSCT [6]. In other words, before the transplantation procedure, with the diagnosis, reduction of physical activity level, and chemotherapy and/or radiotherapy treatment, the patients developed reduction of their physical capacities, such as respiratory muscle weakness. During the transplantation process, it has already been verified that respiratory muscle strength decreases even more [7]. Our data corroborate these findings since CON patients showed MIP reduction (pre- versus post-conventional physical rehabilitation). On the other hand, IMT patients improved MIP, showing pre- versus post-IMT difference greater than the minimal clinically important difference (13 cmH<sub>2</sub>O) [32]. These data are important since respiratory muscle strength has a role in predicting mortality and in the development of cardiovascular diseases [10, 11], which are highly prevalent in the post-HSCT population [33]. Thus, although the short time of rehabilitation and the poor metabolic and clinical condition of these patients, this study showed that IMT appears effective to prevent respiratory muscle weakness. Thereby, IMT becomes important not only for people with a diagnosis of respiratory muscle weakness but also for those with a high risk of decreasing this muscle capacity as preventive support. Although is outside of the scope, it is possible to speculate that the MIP improvement observed in the IMT group occurred by motor unit recruitment (neural pathway) and not by morphologic changes. In addition, although IMT sessions were supervised by a physical therapist in all sessions of our study, other studies applied the protocol in a semi-supervised manner [17, 34], which makes it easy to apply and low-cost intervention.

The secondary outcomes results should be interpreted with caution since the sample size calculation was not performed in order to verify differences in these variables, but rather in the attrition rate. Thus, although the groups showed different behaviors for the respiratory rate, oxygen saturation and MEP, we believe that this study did not present sufficient power to show these results. Moreover, because the tests used in our study did not have reference and prognosis values for the studied population, we see a necessity to produce these.

In conclusion, IMT is safe, feasible and improves the inspiratory muscle strength in hospitalized patients undergoing HSCT.

### **Compliance with ethical standards**

*Conflict of interest:* The authors declare that they have no conflict of interest.

*Funding:* This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) [Finance Code 001], Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) (8443327/2019) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (425702/2018-9).

*Ethical approval:* All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee (University Hospital of Federal University of Juiz de Fora, Brazil – 2.354.808) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

*Informed consent:* Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## References

1. De La Morena MT, Gatti RA (2011) A history of bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin N Am* 25:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2010.11.001>
2. Copelan EA (2006) Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 354:1813-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052638>
3. Wahlang JB, Laishram PD, Brahma DK, Sarkar C, Lahon J, Nongkynrih BS (2017) Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital. *Ther Adv Drug Saf* 8:61–6. <https://doi.org/10.1177/2042098616672572>
4. Dirou S, Chambellan A, Chevallier P, et al. (2018) Deconditioning, fatigue and impaired quality of life in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 53:281-90. <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0057-5>
5. Wakasugi T, Morishita S, Kaida K, Itani Y, Kodama N, Ikegame K, Domen K (2018) Impaired skeletal muscle oxygenation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with exercise capacity. *Support Care Cancer* 26:2149-60. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-4036-6>
6. White AC, Terrin N, Miller KB, Ryan HF (2005) Impaired respiratory and skeletal muscle strength in patients prior to hematopoietic stem-cell transplantation. *Chest* 128:145-52. <https://doi.org/10.1378/chest.128.1.145>
7. Kovalszki A, Schumaker GL, Klein A, Terrin N, White AC (2008) Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41:965-9. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.15>
8. Watsford ML, Murphy AJ, Pine MJ (2007) The effects of ageing on respiratory muscle function and performance in older adults. *J Sci Med Sport* 10:36-44. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2006.05.002>
9. Faustini Pereira JL, Galant LH, Rossi D, Telles da Rosa LH, Garcia E, de Mello Brandão AL, Marroni CA (2016) Functional capacity, respiratory muscle strength, and oxygen consumption predict mortality in patients with cirrhosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016:6940374. <https://doi.org/10.1155/2016/6940374>
10. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kubler W, Haass M (2001) Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and

- prognostic significance. *Circulation* 103:2153-8.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.17.2153>
11. van der Palen J, Rea TD, Manolio TA, Lumley T, Newman AB, Tracy RP, Enright PL, Psaty BM (2004) Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax* 59:1063-7. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.021915>
  12. Baumann FT, Zopf EM, Nykamp E, Kraut L, Schule K, Elter T, Fauser AA, Bloch W (2011) Physical activity for patients undergoing and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: benefits of a moderate exercise intervention. *Eur J Haematol* 87(2):145-56. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01640.x>
  13. Mello M, Tanaka C, Dulle FL (2003) Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 32:723-8. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704227>
  14. Takekiyo T, Dozono K, Mitsuishi T, Murayama Y, Maeda A, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A (2015) Effect of exercise therapy on muscle mass and functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 23:985-92. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2425-7>
  15. Schumacher H, Stuwe S, Kropp P, Diedrich D, Freitag S, Greger N, Junghanss C, Freund M, Hilgendorf I (2018) A prospective, randomized evaluation of the feasibility of exergaming on patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 53:584-90. <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0070-8>
  16. de Almeida LB, Mira PAC, Fioritto AP, Malaguti C, Hallack Neto AE, Fernandes Trevizan P, Laterza MC, Martinez DG (2019) Functional capacity change impacts the quality of life of hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Phys Med Rehabil* 98(6):450-55. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001125>
  17. Molassiotis A, Charalambous A, Taylor P, Stamataki Z, Summers Y (2015) The effect of resistance inspiratory muscle training in the management of breathlessness in patients with thoracic malignancies: a feasibility randomized trial. *Support Care Cancer* 23(6):1637-45. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2511-x>
  18. Nepomuceno Jr BRV, Barreto MS, Almeida NC, Guerreiro CF, Xavier-Souza E, Neto MG (2017) Safety and efficacy of inspiratory muscle training for preventing adverse outcomes in patients at risk of prolonged hospitalization. *Trials* 18:626.  
<https://doi.org/10.1186/s13063-017-2372-y>

19. Vorona S, Sabatini U, Al-Maqbali S, et al. (2018) Inspiratory muscle rehabilitation in critically ill adults. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 15(6):735-44. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201712-961OC>
20. Jarden M, Hovgaard D, Boesen E, Quist M, Adamsen L (2007) Pilot study of a multimodal intervention: mixed-type exercise and psychoeducation in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 40:793-800. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705807>
21. Stenton C (2008) The MRC breathlessness scale. *Occup Med* 58:226-227. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqm162>
22. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
23. Fioritto AP, Oliveira CC, Albuquerque VS, Almeida LB, Granger CL, Denehy L, Malaguti C (2019) Individualized in-hospital exercise training program for people undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a feasibility study. *Disabil Rehabil* [epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1626493>
24. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise (2019) *Eur Respir J* 53(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.01214-2018>
25. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE (1999) Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 32(6):719-27. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x1999000600007>
26. Callow CR, Swindell R, Randall W, Chopra R (2002) The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Haematol* 118:677-82. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03616.x>
27. Elter T, Stipanov M, Heuser E, von Bergwelt-Baidon M, Bloch W, Hallek M, Baumann F (2009) Is physical exercise possible in patients with critical cytopenia undergoing intensive chemotherapy for acute leukaemia or aggressive lymphoma? *Int J Hematol* 90:199-204. <https://doi.org/10.1007/s12185-009-0376-4>
28. Alibhai SM, Durbano S, Vreunis H, Brandwein JM, Timilshina N, Tomlinson GA, Oh PI, Culos-Reed SN (2015) A phase II exercise randomized controlled trial for patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. *Leuk Res* S0145-2126. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.08.012>
29. van Haren IEPM, Staal JB, Potting CM, Atsma F, Hoogeboom TJ, Blijlevens NMA, Nijhuis-van der Sanden MWG (2018) Physical exercise prior to hematopoietic stem cell



- transplantation: a feasibility study. *Physiother Theory Pract* 34:747-56.  
<https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1423655>
30. Alibhai SM, O'Neill S, Fisher-Schlombs K, Breunis H, Timilshina N, Brandwein JM, Minden MD, Tomlinson GA, Culos-Reed SN (2014) A pilot phase II RCT of a home-based exercise intervention for survivors of AML. *Support Care Cancer* 22:881–889.  
<https://doi.org/10.1007/s00520-013-2044-8>
31. Peters R, Erdmann R, Hacker ED (2018) Exercise intervention: attrition, compliance, adherence, and progression following hematopoietic stem cell transplantation. *Clin J Oncol Nurs* 22:97-103. <https://doi.org/10.1188/18.CJON.97-103>
32. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G (2011) Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* 37:416–425. <https://doi.org/10.1183/09031936.00031810>
33. Scott JM, Armenian S, Giralt S, Moslehi J, Wang T, Jones LW (2016) Cardiovascular disease following hematopoietic stem cell transplantation: pathogenesis, detection, and the cardioprotective role of aerobic training. *Crit Rev Oncol Hematol* 98:222-34.  
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.11.007>
34. Bargi G, Guçlu MB, Aribas Z, Aki SZ, Sucak GT (2016) Inspiratory muscle training in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 24:647-59. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2825-3>

**Figure legends**

**Figure 1.** Daily laboratory and clinical assessment flowchart.

**Figure 2.** Patient flow diagram.

**Table 1. Demographic, clinical and transplantation characteristics of study patients.**

<b>Characteristics</b>	<b>CON (n=16)</b>	<b>IMT (n=15)</b>	<b>P</b>
Age (years)	46.6 ± 13.2 (39.5 – 53.6)	43.6 ± 15.2 (35.1 – 52.0)	0.55
Sex (Women - %)	37.5	46.6	0.60
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.0 ± 3.9 (25.9 – 30.1)	25.6 ± 4.4 (23.2 – 28.1)	0.11
Dyspnea (grade)	1.0 (1.0 – 2.0)	1.0 (0.0 – 2.0)	0.68
KPS (%)	90.0 (90.0 – 90.0)	90.0 (90.0 – 90.0)	0.26
LVEF (%)	0.69 ± 0.04 (0.66 – 0.71)	0.68 ± 0.07 (0.63 – 0.74)	0.90
FVC (%)	0.77 ± 0.16 (0.67 – 0.87)	0.85 ± 0.21 (0.71 – 0.99)	0.30
FEV1 (%)	0.78 ± 0.18 (0.67 – 0.89)	0.82 ± 0.19 (0.69 – 0.96)	0.57
FEV1/CVF (%)	0.92 ± 0.30 (0.74 – 1.11)	0.97 ± 0.13 (0.87 – 1.06)	0.67
<b>Diagnosis</b>			
Multiple Myeloma	8/16	7/15	0.85
Hodgkin's Lymphoma	4/16	3/15	0.73
Non-Hodgkin's Lymphoma	2/16	4/15	0.31
Acute Myeloid Leukemia	0/16	1/16	0.48
Aplastic Anemia	1/16	0/15	0.51
Renal Amyloidosis	1/16	0/15	0.51
<b>Conditioning regimen</b>			
LEAC	4/16	5/15	0.60
CBV	2/16	2/15	0.94
Melphalan	8/16	7/15	0.85
Cyclophosphamide	2/16	0/15	0.25
Fludarabine + Busulfan	0/16	1/15	0.48
<b>Type of transplant</b>			
Autologous	15/16	14/15	0.96
<b>Comorbidities</b>			
Hypertension	5/16	4/15	0.77
Diabetes Mellitus	0/16	2/15	0.22
Dyslipidemia	2/16	1/15	0.58
Obesity	2/16	1/15	0.58

Results are reported as mean ± standard deviation (95% confidence interval), median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles) or percentage. CON = Control group; IMT = Inspiratory Muscle Training group;

BMI = body mass index; LVEF = left ventricular ejection fraction; FVC; forced vital capacity; FEV1 = forced expiratory volume in the first second; FEV1/FVC = forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity; LEAC = lomustine, etoposide, cytarabine and cyclophosphamide; CBV = carmustine, etoposide and cyclophosphamide.

**Table 2. Intervention sessions and respiratory signs and symptoms.**

<b>Characteristics</b>	<b>CON</b> (n=16)	<b>IMT</b> (n=15)	<b>P</b>
<i>Intervention sessions</i>			
Programmed aerobic exercise (minutes)	104.4 ± 58.3 (73.3 – 135.5)	113.5 ± 51.6 (84.9 – 142.1)	0.65
Performed aerobic exercise (minutes)	87.3 ± 58.8 (56.0 – 118.7)	105.8 ± 51.6 (77.2 – 134.3)	0.36
Programmed aerobic exercise (sessions)	8.1 ± 3.6 (6.1 – 10.0)	9.3 ± 3.4 (7.4 – 11.2)	0.35
Performed aerobic exercise (sessions)	6.7 ± 3.5 (4.8 – 8.6)	8.8 ± 3.3 (7.0 – 10.7)	0.09
Refused aerobic exercise (sessions)	1.3 ± 1.6 (0.5 – 2.2)	0.4 ± 0.7 (0.0 – 0.8)	0.06
Programmed IMT (minutes)	-	101.0 ± 38.2 (79.8 – 122.1)	-
Performed IMT (minutes)	-	92.5 ± 38.0 (71.4 – 113.6)	-
Programmed IMT (sessions)	-	8.8 ± 3.2 (7.0 – 10.6)	-
Performed IMT (sessions)	-	8.0 ± 2.9 (6.4 – 9.6)	-
Refused IMT (sessions)	-	0.9 ± 1.8 (0.0 – 1.9)	-
Breathing exercises (sessions)	3.0 ± 2.3 (1.7 – 4.2)	3.2 ± 2.2 (1.9 – 4.4)	0.80
Encouragement to BLADL (sessions)	1.8 ± 1.9 (0.8 – 2.9)	2.0 ± 2.0 (0.9 – 3.2)	0.79
Functional exercises (sessions)	4.3 ± 2.7 (2.8 – 5.7)	3.4 ± 1.2 (2.7 – 4.1)	0.28
<i>Respiratory signs and symptoms</i>			
Need of oxygen therapy (%)	18.7	6.6	0.31
Epistaxis (%)	12.5	6.6	0.58
Dyspnea (%)	25.0	13.3	0.41

Acute Pulmonary Edema (%)

6.2

0

0.51

---

Results are reported as mean  $\pm$  standard deviation or percentage. CON = Control group; IMT = Inspiratory Muscle Training group; BLADL = basic life activity of daily living.

**Table 3. Respiratory variables of patients at admission and hospital discharge.**

	CON (n=16)		IMT (n=15)		P time	P group	P interaction
	Admission	Discharge	Admission	Discharge			
Respiratory Rate (breaths per minute)	18.5 ± 4,5	20.0 ± 3.3	17.0 ± 3.7	16.7 ± 4.3	0.51	0.03	0.35
Oxygen Saturation (%)	97.4 ± 1.9	97.5 ± 1.2	97.4 ± 1.7	98.7 ± 1.6	0.04	0.24	0.07
Maximal Inspiratory Pressure (cmH2O)	100.6 ± 40.8	93.8 ± 42.8	86.4 ± 34.9	103.1 ± 44.6*	0.09	0.86	<0.01
Maximal Expiratory Pressure (cmH2O)	116.4 ± 40.3	109.0 ± 40.6	102.5 ± 37.5	102.2 ± 26.1	0.27	0.42	0.30

IMT = Inspiratory Muscle Training Group; CON = Control Group. \* = significant difference discharge vs. admission (P<0.05).

Figure 1

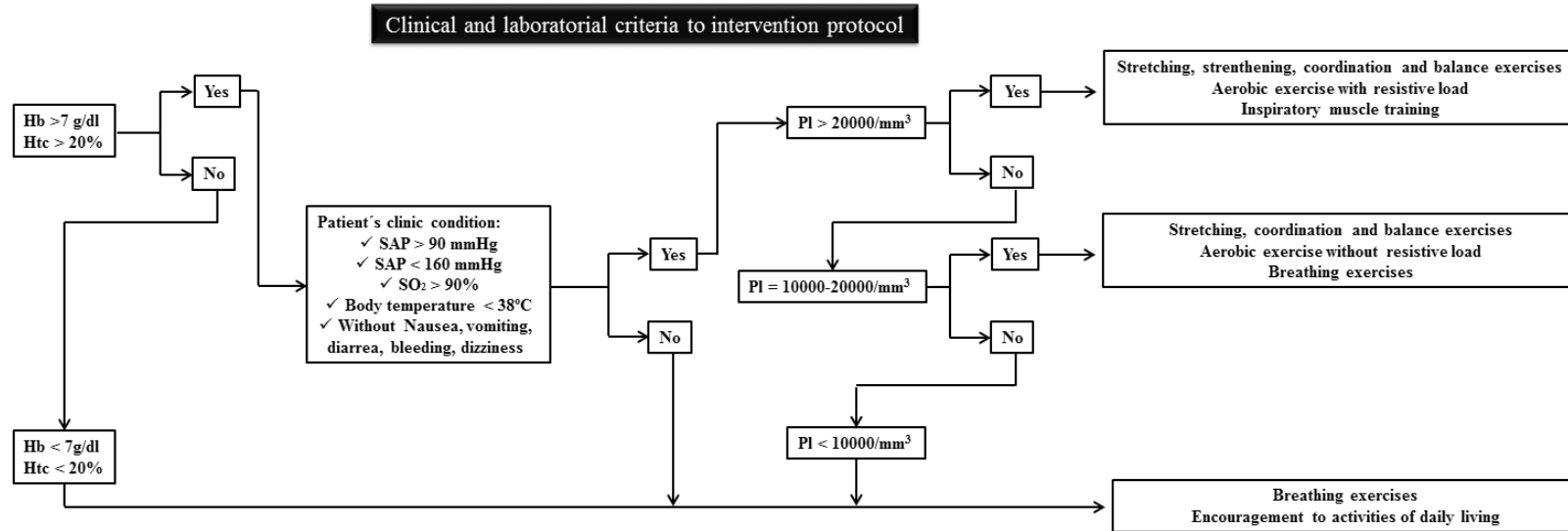
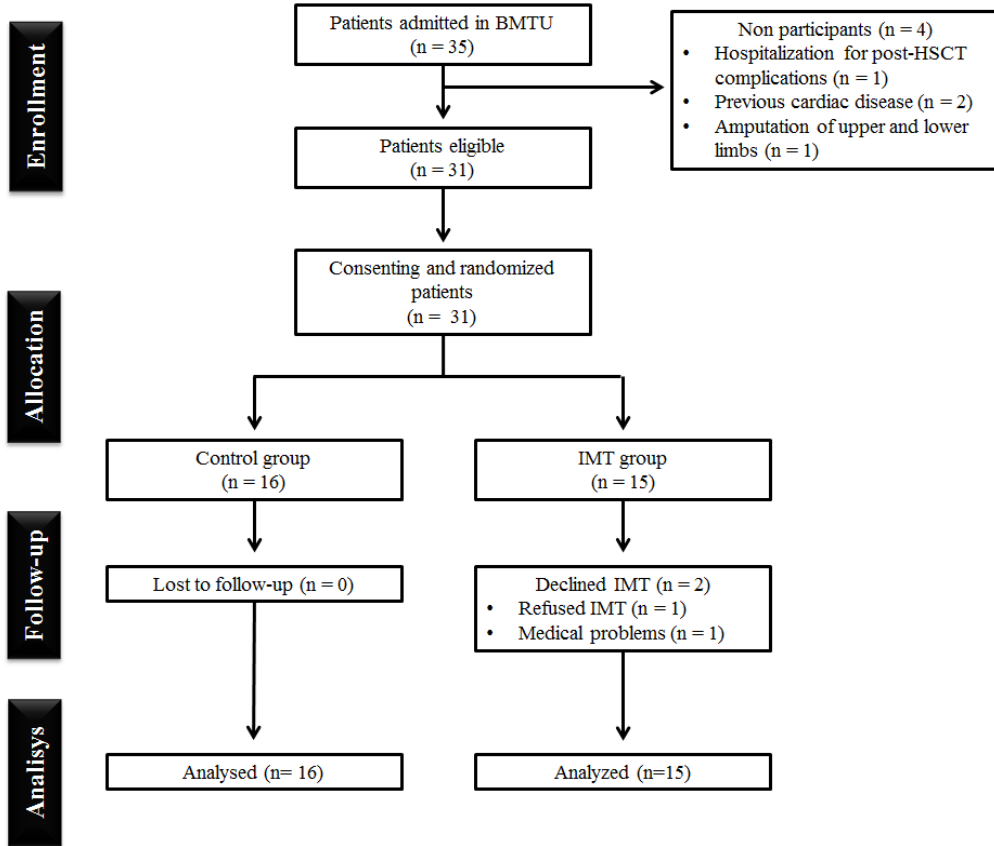




Figure 2



## 8 ARTIGO 5

**Artigo original formatado para submissão no periódico *Bone Marrow Transplantation***

**Fator de Impacto: 4,674; Qualis (área 21): -**

### **Effects of Inspiratory Muscle Training in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation**

#### **Inspiratory Training and Bone Marrow Transplantation**

Leonardo Barbosa de Almeida, M.S.<sup>1</sup>, Patrícia Fernandes Trevizan, Ph.D.<sup>1</sup>, Mateus Camaroti Laterza, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Abrahão Elias Hallack Neto, Ph.D.<sup>3</sup>, Ana Carolina Amaral de São José Perrone, M.S.<sup>3</sup>, Daniel Godoy Martinez, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cardiovascular Research and Exercise Physiology Unit, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

<sup>2</sup> Department of Hematology, Hemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil. Department of Clinical Medical, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

<sup>3</sup> Master's Program on Rehabilitation Sciences, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

Corresponding author:

Leonardo Barbosa de Almeida, M.S., Federal University of Juiz de Fora, Cardiovascular Research and Exercise Physiology Unit, José Lourenço Kelmer, s/n, Martelos, 36036-900, Juiz de Fora, Brazil

Fax: +32/2102 3291

almeidalb@hotmail.com

Clinical trial registration: NCT03373526

#### **Abstract**

Hospitalized patients for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have poor overall health and rehabilitation can minimize the negative effects of chemotherapy and prolonged immobility. A possible tool used for rehabilitation is inspiratory muscle training (IMT).

Therefore, whether the inclusion of IMT on rehabilitation could help these patients during hospitalization needs to be tested. Thus, it is important to evaluate the effects of IMT on the general health of hospitalized patients for HSCT. Fifty-seven inpatients were randomly allocated to the IMT group (n=27) or to the control group (CON; n=30). Both groups performed conventional rehabilitation, which included aerobic exercises. The IMT group also performed IMT. IMT was based on clinical and laboratory parameters and was performed 5 days/week, during 10-20 min, of 40% of maximal inspiratory pressure (MIP). The results showed increase of MIP and decreased systolic and diastolic blood pressure, and fatigue, whereas the CON group worsened those variables. Peripheral muscle strength, functional capacity, functionality, expiratory muscle strength and quality of life showed similar results between both groups. Including IMT in the rehabilitation of hospitalized patients for HSCT increases the inspiratory muscle strength and decreases blood pressure and fatigue.

**Keywords:** Hematopoietic stem cell transplantation; Rehabilitation; Breathing exercises; Respiratory muscles; Blood pressure; Fatigue

## **Introduction**

Many studies have discussed different types of physical and functional rehabilitation in patients before, during and after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).<sup>1-9</sup> Specifically, during hospitalization for HSCT, care is directed at preventing the adverse effects of prolonged immobility in isolated room, as well as the effects of high-dose chemotherapy conditioning regimen. In fact, it is known that these patients have poor overall health and rehabilitation can minimize the negative effects of HSCT on physical, functional, cardiovascular, respiratory and quality of life aspects.<sup>2, 3, 5, 10, 11</sup>

In the scenario of physical rehabilitation, the insertion of aerobic exercise has been highlighted. Some guidelines have indicated aerobic exercise even during hospitalization to improve psychophysiological health of this population.<sup>12, 13</sup> In addition to aerobic exercise, inspiratory muscle training (IMT) has shown positive results on functional and physical capacities, as well as on hemodynamic parameters in some populations, including patients post-HSCT.<sup>8, 14, 15</sup>

In a recent study, we showed that IMT is safe, feasible and seems to improve inspiratory muscle strength in hospitalized patients for HSCT.<sup>10</sup> However, considering that patients are in an unstable and acute clinical condition during hospitalization for HSCT, which causes damage to the overall health, it is important to know the impact of adding IMT to the rehabilitation protocol of these patients. Thus, this study aims to verify the effects of IMT on clinical, physical, functional, hemodynamic, respiratory, quality of life and fatigue variables in hospitalized patients undergoing HSCT.

## **Materials and Methods**

### *Study design*

This prospective randomized controlled study was conducted from November 2017 until December 2019 at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, Brazil. This study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee (2.354.808) and each patient provided written informed consent. The study was also registered at clinicaltrials.gov (NCT03373526).

The sample was stratified by type of transplantation (autologous or allogeneic) and sex, and was randomly allocated to the control group (CON) or the inspiratory muscle training group (IMT) using sequentially numbered, opaque, sealed envelopes. Both groups received conventional physical rehabilitation. The IMT also received an inspiratory muscle training protocol. Assessments were performed at admission and hospital discharge by the same

examiner, who was non-blinded. As the study aims to assess the effect of inspiratory muscle training, the primary outcome was inspiratory muscle strength. The secondary ones were clinical, physical, functional, hemodynamic, quality of life and fatigue variables.

### *Participants*

Patients consecutively admitted to Bone Marrow Transplantation Unit who were older than 18 and younger than 65 years were recruited, both male and female. The exclusion criteria were: smoking; alcoholism; previous cardiac diseases; non-sedentary lifestyle for at least three months prior to hospitalization; orthopedic limitations and/or cognitive alterations that constrained the physical rehabilitation and assessments; hospitalization for post-HSCT complications, metastasis and graft-versus-host disease treatment.

Based on the primary outcome and previous study,<sup>8</sup> calculation of the sample size was carried out and it was required a total of 25 participants in each group to achieve the smallest change of 2.0 cmH<sub>2</sub>O and within-subject standard deviation of 1.5 cmH<sub>2</sub>O with an  $\alpha$  level of 0.05 and  $\beta$  of 0.10.

### *Intervention*

Both groups received conventional physical rehabilitation and the CON group received only this protocol. Conventional physical rehabilitation was composed of mobilization, respiratory and aerobic exercises. Mobilization exercises included stretching, strengthening, coordination and balance exercises. Respiratory exercises included diaphragmatic, pursed-lip and deep breathing. Aerobic exercise was performed 5 sessions weekly, during 10 to 20 minutes of moderate-intensity exercises calculated by the heart rate reserve equation – 50 to 70% of heart rate reserve (HRreserve), using a lower limb cycle ergometer (Live up Sports®, Araucária, Brazil). Patients received functional exercises in order to simulate the basic activity of daily living at the weekend, when indicated.

The IMT group received the same protocol as the CON group, plus inspiratory muscle training. IMT was performed 5 days/week, during 10 to 20 minutes/session of 40% of maximal inspiratory pressure (MIP) using an inspiratory pressure threshold loading device (POWERbreath® Plus, IMT Technologies Ltd., Birmingham, UK). The patients were instructed to perform a 12-16 diaphragmatic breathing per minute in a sitting position.

All interventions were performed individually in the isolation room of each patient and were supervised by a physiotherapist. The indications and contraindications criteria for interventions were based on clinical and laboratory parameters, and previously described.<sup>10</sup>

### *Transplantation protocol*

Patients received LEAC (lomustine, etoposide, cytarabine and cyclophosphamide) or CBV (carmustine, etoposide and cyclophosphamide) for lymphomas; melphalan for multiple myeloma and renal amyloidosis; fludarabine+busulfan for acute myeloid leukemia; and cyclophosphamide only for aplastic anemia. Patients received usual care during the whole hospitalization, including transfusion of red blood cells and/or platelets, antibiotic, antiviral, antifungal, and symptom medication in accordance with a physician's prescription. Moreover, patients were followed by a multidisciplinary team, which was composed by physiotherapist, psychologist, nurse, nutritionist, social worker, and dentist.

### *Measurements*

Demographic and clinical characteristics, such as age, sex, body mass index, diagnosis, disease staging, conditioning regimen, comorbidities, functional status (Karnofsky Performance Status scale), dyspnea (Modified Medical Research Council dyspnea scale), cardiac (echocardiography) and pulmonary function (spirometry) were collected from medical records.

Clinical variables were also collected from medical records during the whole hospitalization: presence of clinical symptoms, such as diarrhea, nausea, vomiting, pain, fatigue, weakness, fever, and others; duration of hospitalization and neutropenia; and number of red blood cells and platelets transfusion.

The following test measures were evaluated at admission and hospital discharge.

Respiratory muscle strength was assessed by MIP and maximal expiratory pressure (MEP), which were measured using a digital manovacuometry (MVD300® Globalmed, São José, Brazil), in accordance with ERS guidelines<sup>16</sup> and then compared to predict values according to Neder *et al.*<sup>17</sup>

Blood pressure was assessed at rest using a multiparametric monitor (DIXTAL 2022®, Manaus, Brazil) with a proper size cuff placed around the right arm by oscillometric method. Oxygen saturation was measured by an oximeter of the same monitor. Heart rate was recorded using Polar Rs800Cx (Kempele, Finland). The patient's respiratory rate was measured 1 min under the physiotherapist's observation. All these measurements were taken in a sitting position.

Peripheral muscle strength of upper limbs was evaluated using the Handgrip Strength test,<sup>18</sup> by a handgrip dynamometer (Sammons Preston Rolyan®, Illinois, USA). The lower limb strength was assessed using the Sit-to-Stand test in accordance with Vaidya *et al.*<sup>19</sup> For this test, it was considered the number of repetitions of a sit-to-stand cycle during a period of 1-minute as well as the time to perform the 10<sup>th</sup> repetition.

Functional capacity was assessed using the 6-Minute Step test (6MS). The test was performed using a 20-cm-high step, with a rubber platform and side supports. The number of steps up and down was counted to define their functional capacity.<sup>20</sup> Besides, functionality was measured by the Timed Up and Go test (TUG), in which the patient was instructed to rise from a chair, walk three meters, turn around, walk back to the chair, and sit down. The time to perform this test was considered.<sup>21</sup>

Health-related quality of life (QOL) was evaluated using the European Organization for Research and Treatment Cancer questionnaire (EORTC-QLQ-C30), which is composed of three main domains, which are global health, functional health and symptoms. A higher score on the global and functional health indicate better QOL, and lower score on the symptom health also indicates better QOL.<sup>22</sup>

Fatigue was assessed using the Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F), which was designed to measure symptoms of fatigue and is composed of physical, social/familiar, emotional and functional well-being domains, as well as a fatigue domain. A higher score corresponds to less fatigue.<sup>23</sup>

#### *Statistical analysis*

Results are expressed as a mean  $\pm$  standard deviation (SD), 95% confidence interval, median (25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles), or percentage. Normality of the data was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. The  $\chi^2$  or Fisher test was used to assess the associations among the categorical variables. Demographic and clinical characteristics, as well as clinical variables during hospitalization were subjected to a Student's t-test. Differences between groups at admission and hospital discharge were analyzed using a two-way analysis of variance for repeated measures (group vs. time). Post hoc pairwise comparisons were performed using Fisher's least significant difference test. A significance level was set at  $\alpha \leq 5\%$ . The data were analyzed as intention-to-treat.

Measures of effect size in the Student's t-test were calculated by Cohen's effect size. For categorization purposes, the effect size was considered as small when Cohen's d was lesser than 0.2; moderate, between 0.2 and 0.5; high, 0.5 and 1.0; and very high, greater than 1.0. On the other hand, measures of effect size in the repeated-measures ANOVA were calculated by  $\eta^2$  in which the cutoff points for small, medium and large effects were 0.01, 0.06 and 0.14, respectively. All statistical analysis were performed using STATISTICA (version 8.0, Statsoft®, USA).

## **Results**

This study recruited 100% of eligible patients. However, nine patients did not meet the inclusion criteria. Thus, 57 patients were randomly allocated to the CON (n=30) or the IMT group (n=27). Among these patients, two in the the CON group declined intervention (one patient did not receive the intervention protocol due to poor nutrition and one had to be transferred to the Intensive Care Unit (ICU); attrition = 6%) and three patients dropped out of the IMT protocol (one patient refused to continue the protocol due to nausea and vomiting, one had hemodynamic instability during hospitalization, and the other had to be transferred to the ICU; attrition = 11%) (Fig. 1).

Demographic, clinical and transplantation characteristics are shown in Table 1. Moreover, the CON and IMT groups were similar regarding respiratory muscle strength (in relation to predict values) and proportion of patients with respiratory muscle weakness.

The CON and IMT groups were also similar in relation to minutes of performed and programmed aerobic exercises (83.2 of 96.9 vs. 101.3 of 110.4 min;  $P > 0.05$ ). Patients performed aerobic exercise with intensities from 16.6 to 48.8% of HRreserve ( $33.6 \pm 11.4\%$  HRreserve) and Borg from 3 to 5. The IMT group performed  $81.2 \pm 36.4$  of  $92.3 \pm 36.5$  min programmed IMT (adherence = 88%). Since the programmed interventions were based on clinical and laboratory parameters, all refusals occurred due to the patient's lack of interest and/or due to their self-reported poor health status. The groups were not different regarding the clinical variables during hospitalization (symptoms, duration of hospitalization and neutropenia, and transfusions).

Both rehabilitation protocols of CON and IMT maintained MEP, respiratory rate, and muscle strength of lower limbs. Moreover, both groups showed an increase on heart rate and oxygen saturation, and a reduction on muscle strength of upper limbs and the time to perform the TUG at hospital discharge in comparison to admission. However, as expected, the IMT group increased by 20% their MIP, whereas the CON group decreased by 8% (large effect size). Interestingly, the opposite occurred in relation to blood pressure. While the IMT patients reduced their systolic and diastolic blood pressure by 9 and 10% (~10 mmHg), the CON group increased it by 2 and 3% (~3mmHg), respectively (large effect size) (Table 2). Both groups showed similar responses on quality of life (EORTC) and fatigue (FACT-F) questionnaire domains, except for social/family subscale of FACT-F, in which the IMT group increased by 6% and the CON group decreased by 2% (medium effect size) (Table 3).

## Discussion



The impact of different rehabilitation protocols, including aerobic, strengthening and relaxation breathing exercises, has been studied over the past 30 years.<sup>3, 9, 24</sup> However, this is the first study investigating the effects of the IMT program based on clinical and laboratory parameters for people in acute and unstable clinical condition, as it occurs during hospitalization for HSCT. The new findings of this study are that IMT significantly improved the inspiratory muscle strength, blood pressure and fatigue in patients undergoing HSCT. Furthermore, it is important to highlight that both protocols were able to maintain peripheral muscle strength, functional capacity, functionality, and quality of life, as well as to reduce the perception of total fatigue, even considering the low platelet and hemoglobin levels, the large number of chemotherapy side effects and the poor nutrition of this population during hospitalization for HSCT.

The present study chose to include aerobic exercise in conventional physical rehabilitation protocol, since this type of exercise is considered a gold standard and has been indicated with a greater degree of evidence for this population.<sup>12</sup> Thus, unlike other studies in which the control group performed a sham protocol<sup>8</sup> or breathing exercises with no evidence of indication,<sup>25</sup> in this study both groups performed aerobic exercises in their protocols and the inclusion of IMT also promoted additional positive effects on inspiratory muscle strength, blood pressure, and fatigue. Bargi *et al.*<sup>8</sup> in their elegant study showed that the inclusion of IMT protocol during the intermediate/late recovery phase after HSCT was able to improve respiratory muscle strength and functional capacity (6-Minute Walking test) of patients who underwent allogeneic HSCT. Our findings are similar in relation to the improvement on inspiratory muscle strength. Although we did not find a statistical difference, the groups showed different functional capacity responses with medium effect size, since the CON group reduced the number of steps by approximately 10%, whereas the IMT group increased by 2%. Possibly, the short duration of our protocol compared to the Bargi's study (20 days vs. 6 weeks) and the shorter duration of the IMT session (10-20 min. vs. 30 min) were enough to promote neural adaptations in the inspiratory muscles, but not to improve the functional capacity from the statistical point of view.

Our result of improving blood pressure with IMT deserves to be highlighted. In other populations, such as hypertensive patients, an improvement in blood pressure levels has also been observed with IMT.<sup>14</sup> These results are especially important, since it is described in the literature that prolonged hospitalization increases heart rate and blood pressure,<sup>26</sup> as well as the hypertensive effect of chemotherapy is known.<sup>11, 27</sup> In fact, Armenian *et al.*<sup>28</sup> assessed the 10-year cumulative incidence of cardiovascular risk factors and found that the prevalence of

hypertension was 43% in HSCT recipients in comparison with 34% in the general population. Furthermore, it is known that the use of antihypertensive medications increases from 6.7% in the pre-HSCT to 19.6% 1-year post-HSCT.<sup>29</sup> One of the mechanisms that can explain the blood pressure reduction is the respiratory metaboreflex improvement. It is known that respiratory muscle fatigue leads to hyperactivation of group IV afferent fibers, which are sympathetic-excitatory.<sup>30</sup> Thus, it is possible to hypothesize that the increase on inspiratory muscle strength decreases the occurrence of respiratory fatigue, reducing the stimulus for sympathetic nervous activity and the consequent decrease in blood pressure.

This study showed that both groups reduced functional and emotional-related fatigue, and total fatigue, assessed by FACT-F questionnaire. Moreover, IMT patients have reduced of social/family-related fatigue. Our data corroborate other studies which showed the importance of physical rehabilitation for improving fatigue in HSCT populations.<sup>4, 5</sup> The inclusion of IMT to the physical rehabilitation could reduce fatigue from physical improvement. Moreover, it is well established that the breathing pattern modulation, as occur during IMT, may benefit patients from a psychological/emotional point of view.<sup>31, 32</sup> Given the multifactorial aspects related to fatigue, it is possible to hypothesize that improvements in some of these factors could, at least in part, improve fatigue.

The reduction of MIP in the CON group, even with the performance of aerobic exercises, may have clinical relevance. Respiratory muscle strength has been associated with poor prognosis and mortality prediction in some populations.<sup>33-35</sup> In older adults, which are equivalent to 30% of this study sample, for instance, MIP was an independent risk factor for myocardial infarction and cardiovascular disease death.<sup>33</sup> Moreover, many studies<sup>11, 27</sup> have discussed the cardiotoxic effects of chemotherapy and our findings of reduced blood pressure levels with IMT seem to add information to this area of study. As already mentioned, patients undergoing HSCT have a higher prevalence of hypertension and increase the use of antihypertensive drugs. Thus, IMT can be used as a tool to protect patients from becoming hypertensive and/or to reduce the dose or even suspend the use of antihypertensive drugs in patients who are already hypertensive. It is also possible to speculate that this patient will present a lower risk of death due to cardiovascular causes, since it has already been shown in a meta-analysis that the increase in systolic and diastolic blood pressure by 20 and 10 mmHg, respectively, was associated with twice the risk of death from heart disease, stroke or others vascular diseases.<sup>36</sup> We suggest new studies investigating the long-term IMT effects on blood pressure levels of HSCT patients.

The results of this study need to be interpreted considering its limitations. Our study was carried out in a single transplant center and was largely composed of patients with an indication for autologous HSCT, which reduces the extrapolation of results to allogeneic HSCT patients. However, the only patient submitted to allogeneic HSCT and the IMT protocol showed excellent results, possibly due to longer hospital stay and training. In addition, this was not a blind study, which is an important factor in interpreting the results. We believe that future studies should verify the long-term impact of in-hospital rehabilitation.

In conclusion, an in-hospital IMT protocol based on clinical and laboratory parameters increased inspiratory muscle strength and decreased blood pressure and fatigue of patients undergoing HSCT.

### **Acknowledgments**

The authors would like to thank the BMT team for their assistance. The authors would also like to thank the support of the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) (8443327/2019) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (425702/2018-9). This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) [Finance Code 001].

### **Conflict of interest**

The authors declare that there is no conflict of interest.

### **References**

1. van Haren IEPM, Staal JB, Potting CM, Atsma F, Hoogeboom TJ, Blijlevens NMA *et al.* Physical exercise prior to hematopoietic stem cell transplantation: a feasibility study. *Physiother Theory Pract* 2018; 34: 747–756.
2. Baumann FT, Kraut L, Schule K, Bloch W, Fauser AA. A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 355-62.
3. Fioritto AP, Oliveira CC, Albuquerque VS, Almeida LB, Granger CL, Denehy L *et al.* Individualized in-hospital exercise training program for people undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a feasibility study. *Disabil Rehabil* 2019; e-pub ahead of print 11 January 2019; doi.org/10.1080/09638288.2019.1626493

4. Wiskemann J, Dreger P, Schwerdtfeger R, Bondong A, Huber G, Kleindienst N *et al.* Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117: 2604–13.
5. Jarden M, Hovgaard D, Boesen E, Quist M, Adamsen L. Pilot study of a multimodal intervention: mixed-type exercise and psychoeducation in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 793–800.
6. Wiskemann J, Kuehl R, Dreger P, Schwerdtfeger R, Huber G, Ulrich CM *et al.* Efficacy of exercise training in SCT patients – who benefits most? *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 443-8.
7. Knols RH, de Bruin ED, Uebelhart D, Aufdemkampe G, Schanz U, Stenner-Liewen F *et al.* Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 1245-55.
8. Bargi G, Guçlu MB, Aribas Z, Aki SZ, Sucak GT. Inspiratory muscle training in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2016; 24: 647–659.
9. Hacker E, Collins E, Park C, Peters T, Patel P, Rondelli D. Strength training to enhance early recovery (STEER) after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology Blood and Marrow Transplant* 2016; 23: 659-69.
10. de Almeida LB, Trevizan PF, Laterza MC, Hallack Neto AE, Perrone ACASL, Martinez DG. Safety and feasibility of inspiratory muscle training for hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled study. *Support Care in Cancer* 2019; e-pub ahead of print 5 December 2019; doi.org/10.1007/s00520-019-05209-x.
11. Scott JM, Armenian S, Giralt S, Mosleni J, Wang T, Jones LW. Cardiovascular disease following hematopoietic stem cell transplantation: pathogenesis, detection, and the cardioprotective role of aerobic training. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 98: 222-34.
12. Mohammed J, Aljurf M, Althumayri A, Almansour M, Alghamdi A, Hamidieh AA *et al.* Physical therapy pathway and protocol for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from The Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation (EMBMT) Group. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2019; 12; 127-32.
13. Schumarcher H, Stuwe S, Kropp P, Dirdrich D, Freitag S, Greger N *et al.* A prospective, randomized evaluation of the feasibility of exergaming on patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53: 584-90.

14. Ferreira JB, Plentz RDM, Stein C, Casali KR, Arena R, Lago PD. Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2013; 166: 61-7.
15. Vranish JR, Bailey EF. Daily respiratory training with large intrathoracic pressure, but not large lung volumes, lowers blood pressure in normotensive adults. *Respir Physiol Neurobiol* 2015; 216: 63-9.
16. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M *et al.* ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801214.
17. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol* 1999; 32: 719–727.
18. de Almeida LB, Mira PAC, Fioritto AP, Malaguti C, Hallack Neto AE, Fernandes Trevizan P *et al.* Functional capacity change impacts the quality of life of hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Phys Med Rehabil* 2019; 98: 450–455.
19. Vaidya T, de Bisschop C, Beaumont M, Oukssel H, Jean V, Dessables F *et al.* Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 2609–16.
20. Pessoa B, Arcuri J, Labadessa I, Costa JN, Sentanin AC, Di Lorenzo VA. Validity of the six-minute step test of free cadence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Phys Ther* 2014; 18: 228–36.
21. Martinez BP, Santos MR, Simões LP, Ramos IR, Oliveira CS, Forgiarini Junior LA *et al.* Safety and reproducibility of the Timed Up and Go Test in hospitalized elderly. *Rev Bras Med Esporte* 2016; 22: 408-11.
22. Pais-Ribeiro J, Pinto C, Santos C. Validation of the Portuguese version of the QLC-C30-V.3. *Psic, Saúde & Doenças* 2009; 9: 89–102.
23. Ishikawa NM, Thuler LCS, Giglio AG, Baldotto CS, de Andrade CJ, Deschain SF. Validation of the Portuguese version of Funcional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer* 2009; 18: 481-90.
24. Kim SD, Kim HS. Effects of relaxation breathing exercise on fatigue in hematopoietic stem cell transplantation patients. *J Clin Nurs* 2005; 14: 51-5.

25. Bom EA, Souza CV, Thiesen RAS, Miranda ECM, Souza CA. Evaluation of respiratory conditions in early phase of hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34: 188-92.
26. Dittmer DK, Teasell R. Complications of immobilization and bed rest. Part 1: musculoskeletal and cardiovascular complications. *Can Fam Physician* 1993; 39: 1428-1435.
27. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Maedica* 2013; 8: 59-67.
28. Armenian SH, Sun CL, Vase T, Ness KK, Blum E, Francisco L *et al.* Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood* 2012; 120: 4505–4512.
29. Chow EJ, Wong K, Lee SJ, Cushing-Haugen KL, Flowers ME, Friedman DL *et al.* Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 794–800.
30. Dempsey JA. New perspective concerning feedback influences on cardiorespiratory control during rhythmic exercise and on exercise performance. *J Physiol* 2012; 590: 4129-44.
31. Kim SD, Kim HS. Effects of a relaxation breathing exercise on anxiety, depression, and leukocyte in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Cancer Nurs* 2005; 28: 79-83.
32. Kim SD, Kim HS. Effects of a relaxation breathing exercise on fatigue in hematopoietic stem cell transplantation patients. *J Clin Nurs* 2005; 14: 51-5.
33. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W *et al.* Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation* 2001; 103: 2153-2158.
34. Pereira JLF, Galant LH, Rossi D, Telles da Rosa LH, Garcia E, de Mello Brandão AB *et al.* Functional capacity, respiratory muscle strength, and oxygen consumption predict mortality in patients with cirrhosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 6940374.
35. van der Palen J, Rea TD, Manolio TA, Lumley T, Newman AB, Tracy RP *et al.* Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax* 2004; 59: 1063-1067.
36. Lewington S, Clarke R, Qizibash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.

**Figure legends**

**Figure 1.** Patient flow diagram.

**Table 1. Demographic, clinical and transplantation characteristics of study patients.**

<b>Characteristics</b>	<b>CON</b> (n=30)	<b>IMT</b> (n=27)	<b>P</b>
Age (years)	49.2 ± 13.8 (44.0 – 54.4)	46.0 ± 15.0 (40.1 – 52.0)	0.41
Sex (Men/Women)	16/14	17/10	0.46
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.1 ± 3.8 (26.7 – 29.6)	26.7 ± 4.7 (24.8 – 28.5)	0.20
Dyspnea (grade)	1.0 (1.0 – 2.0)	1.0 (1.0 – 2.0)	0.46
LVEF (%)	0.69 ± 0.05 (0.67 – 0.71)	0.69 ± 0.08 (0.65 – 0.73)	0.89
FVC (%)	0.86 ± 0.22 (0.76 – 0.95)	0.90 ± 0.21 (0.80 – 0.99)	0.56
FEV1 (%)	0.86 ± 0.21 (0.77 – 0.96)	0.85 ± 0.20 (0.75 – 0.94)	0.79
FEV1/CVF (%)	0.96 ± 0.23 (0.86 – 1.07)	0.95 ± 0.12 (0.89 – 1.01)	0.83
Functional status (KPS - %)	0.90 (0.90 – 1.00)	0.90 (0.90 – 1.00)	0.16
<b>Diagnosis</b>			
Multiple Myeloma	18	14	0.53
Hodgkin's Lymphoma	7	7	0.82
Non-Hodgkin's Lymphoma	3	5	0.45
Acute Myeloid Leukemia	0	1	0.47
Aplastic Anemia	1	0	0.99
Renal Amyloidosis	1	0	0.99
<b>Disease staging</b>			
I	2	3	0.65
II	2	2	0.99
III	19	17	0.97



IV	5	4	0.99
M2	0	1	0.47
Conditioning regimen			
LEAC	7	10	0.25
CBV	2	2	0.99
Melphalan	18	14	0.53
Cyclophosphamide	1	0	0.99
Fludarabine + Busulfan	0	1	0.49
Type of transplant			
Autologous/Allogeneic	29/1	28/1	0.99
Comorbidities			
Hypertension	9	6	0.50
Diabetes Mellitus	2	3	0.65
Dyslipidemia	5	2	0.42
Obesity	8	7	0.94
Stress	4	4	0.99

Results are reported as mean  $\pm$  standard deviation (95% confidence interval), median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles) or percentage. CON = Control group; IMT = Inspiratory Muscle Training group; BMI = body mass index; KPS = Karnofsky Performance Status scale; LVEF = left ventricular ejection fraction; FVC; forced vital capacity; FEV1 = forced expiratory volume in the first second; FEV1/FVC = forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity; LEAC = lomustine, etoposide, cytarabine and cyclophosphamide; CBV = carmustine, etoposide and cyclophosphamide.

**Table 2. Effects of intervention on respiratory, hemodynamic, physical and functional variables in patients at admission and hospital discharge.**

	CON (n=30)		IMT (n=27)		P time	P group	P interaction	$\eta^2$
	Admission	Discharge	Admission	Discharge				
MIP (cmH <sub>2</sub> O)	94.3±35.1 (81.3-107.4)	86.9±37.8 (71.9-101.8)*	80.3±29.9 (68.3-92.4)	96.5±37.1 (81.5-111.5)*	0.10	0.76	<0.01	0.37
MEP (cmH <sub>2</sub> O)	111.1±36.6 (97.7-124.6)	107.9±25.3 (97.9-117.9)	100.7±31.6 (88.0-113.5)	100.3±25.5 (90.0-110.6)	0.13	0.41	0.39	0.01
SBP (mmHg)	123.4±12.4 (118.8-128.0)	126.4±15.1 (120.5-132.4)	121.7±16.5 (115.2-128.3)	111.2±10.0 (107.2-115.3)*†	0.10	0.01	<0.01	0.18
DBP (mmHg)	73.3±8.7 (70.0-76.5)	76.2±10.9 (71.8-80.5)	74.7±12.9 (69.6-79.8)	67.4±10.6 (63.1-71.7)*†	0.14	0.14	<0.01	0.18
HR (beats/min)	78.2±14.7 (72.7-83.7)	86.6±12.1 (81.8-91.4)	85.5±18.5 (78.2-92.8)	92.0±12.8 (86.8-97.1)	<0.01	0.05	0.43	0.01
RR (breaths/ min)	18.1±3.9 (16.6-19.6)	19.8±3.5 (18.4-21.2)	17.5±3.7 (16.1-19.0)	16.8±3.7 (15.3-18.3)	0.83	0.01	0.23	0.02
SO <sub>2</sub> (%)	97.1±2.0 (96.3-97.8)	97.5±1.5 (96.9-98.1)	97.4±2.0 (96.6-98.1)	98.5±1.6 (97.9-99.2)	<0.01	0.17	0.06	0.06
HG (kgf)	32.0±11.5 (27.7-36.3)	31.1±11.4 (26.5-35.7)	34.8±11.3 (30.3-39.3)	34.5±10.1 (30.4-38.6)	0.05	0.35	0.30	0.02
STS (repetitions)	22.6±8.2 (19.2-26.1)	19.8±7.3 (16.5-23.0)	22.4±6.0 (20.0-24.8)	22.7±6.9 (19.9-25.6)	0.19	0.31	0.20	0.03
STS (10 <sup>th</sup> - s)	29.0±9.8 (25.0-33.1)	30.3±9.8 (25.8-34.7)	26.8±6.8 (24.0-29.5)	26.0±6.7 (23.2-28.7)	0.70	0.14	0.34	0.02
6MS (steps)	111.2±29.7 (96.4-126.0)	100.6±35.9 (82.2-119.1)	106.4±21.8 (96.2-116.5)	108.8±27.8 (95.3-122.2)	0.32	0.87	0.12	0.06
TUG (s)	8.2±3.3 (6.8-9.6)	8.1±3.9 (6.4-9.7)	8.2±2.9 (7.1-9.4)	6.7±1.3 (6.1-7.2)	0.05	0.39	0.11	0.05

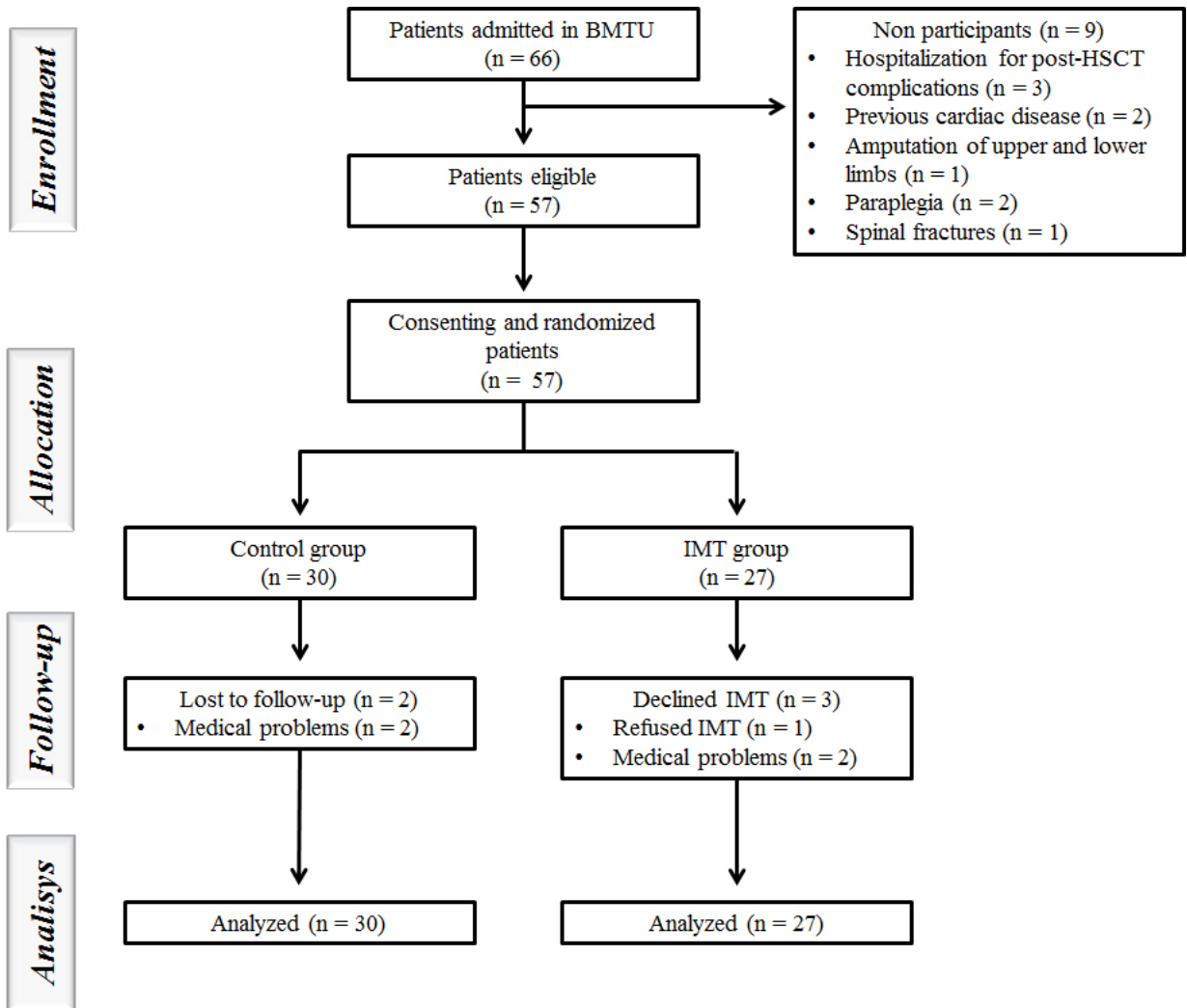
IMT = Inspiratory Muscle Training Group; CON = Control Group. \* = significant difference discharge vs. admission ( $P < 0.05$ ); † = significant difference between groups at the same time;  $\eta^2$  = interaction effect size; MIP = maximal inspiratory pressure; MEP = maximal expiratory pressure; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; RR = respiratory rate; SO<sub>2</sub> = oxygen saturation; HG = Handgrip Strength test; STS = Sit-to-Stand test; 6MS = 6-Minute Step test; TUG = Timed Up and Go test.

**Table 3. Effects of intervention on quality of life and fatigue variables in patients at admission and hospital discharge.**

	CON (n=30)		IMT (n=27)		P time	P group	P interaction	$\eta^2$
	Admission	Discharge	Admission	Discharge				
<i>EORTC</i>								
Global	76.0±14.1 (69.5-82.4)	78.3±13.7 (72.1-84.6)	79.7±18.2 (72.3-87.1)	76.2±19.0 (68.5-83.9)	0.84	0.84	0.26	0.02
Functional	79.1±14.5 (72.5-85.8)	76.8±18.0 (68.5-85.0)	87.1±11.4 (82.5-91.7)	85.0±9.7 (81.0-88.9)	0.22	0.03	0.97	0.00
Symptoms	16.7±12.2 (11.1-22.2)	25.0±16.4 (17.5-32.4)	13.0±10.1 (8.9-17.1)	19.7±12.7 (14.6-24.9)	<0.01	0.22	0.84	0.00
<i>FACT-F</i>								
Physical	22.3±3.9 (20.5-24.1)	22.9±3.5 (21.3-24.5)	24.1±3.3 (22.7-25.4)	24.0±2.7 (22.9-25.2)	0.55	0.10	0.50	0.01
Social/Family	21.6±4.2 (19.7-23.5)	21.1±4.7 (19.0-23.3)	23.2±3.9 (21.6-24.9)	24.6±3.4 (23.1-26.0)*†	0.22	0.03	0.01	0.13
Emotional	16.8±4.0 (15.0-18.7)	17.5±4.2 (15.5-19.4)	16.5±4.7 (14.6-18.5)	18.2±3.4 (16.7-19.6)	0.01	0.86	0.28	0.02
Functional	17.9±5.5 (15.3-20.4)	18.6±6.4 (15.7-21.5)	20.7±5.0 (18.6-22.8)	23.1±4.0 (21.4-24.7)	<0.01	0.01	0.12	0.05
Fatigue subscale	43.1±5.5 (40.6-45.7)	42.7±7.2 (39.4-46.0)	44.0±7.5 (40.8-47.1)	44.5±6.4 (41.8-47.2)	0.96	0.47	0.61	0.00
Total	121.9±17.0 (114.1-129.7)	123.0±19.5 (114.2-131.9)	128.7±16.6 (121.8-135.5)	134.5±12.6 (129.3-139.7)	0.04	0.05	0.17	0.04

IMT = Inspiratory Muscle Training Group; CON = Control Group. \* = significant difference discharge vs. admission ( $P < 0.05$ ); † = significant difference between groups at the same time;  $\eta^2$  = interaction effect size; EORTC = European Organization for Research and Treatment Cancer. FACT-F = Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue.

Figure 1



## 9 CONCLUSÃO GERAL DA TESE

O artigo 1 da presente tese concluiu que a melhora da capacidade funcional durante a hospitalização para o TCTH tem impacto não só prognóstico, mas também na percepção dos pacientes sobre sua qualidade de vida, de modo que a melhora da capacidade funcional durante a hospitalização está associada à melhora da qualidade de vida.

O artigo 2 mostrou que o controle autonômico cardíaco dos pacientes submetidos ao TCTH piora a partir da quimioterapia e neutropenia. Assim, a avaliação do controle autonômico cardíaco durante a hospitalização para o TCTH pode auxiliar na avaliação precoce da cardiotoxicidade relacionada ao TCTH, sobretudo como medida da saúde cardiovascular dos pacientes.

No que concerne os efeitos do TMI, o artigo 3 concluiu que o TMI parece melhorar o controle autonômico de doentes cardiovasculares.

O artigo 4 concluiu que a prescrição do TMI baseada em exames laboratoriais e na condição clínica de pacientes hospitalizados para TCTH é segura e viável.

E, por fim, o artigo 5 mostrou que a utilização do TMI como ferramenta adicional à reabilitação física convencional de pacientes hospitalizados para TCTH promove benefícios em relação à força muscular inspiratória, pressão arterial e fadiga.

## **10 PRODUÇÃO DA TESE**

### **Artigos publicados**

ALMEIDA L. B.; SEIXAS M. B.; TREVIZAN P. F.; LATERZA M. C.; SILVA L. P.; MARTINEZ D. G. Efeitos do treinamento muscular inspiratório no controle autonômico: revisão sistemática. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 45, p. 270-5, 2018.

ALMEIDA L. B.; MIRA P. A. C.; FIORITTO A. P.; MALAGUTI C.; HALLACK NETO A. E.; TREVIZAN P. F.; LATERZA M. C.; MARTINEZ D. G. Functional capacity change impacts the quality of life of hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 98, p. 450-5, 2019.

de ALMEIDA L. B.; TREVIZAN P. F.; LATERZA M. C.; HALLACK NETO A. E.; PERRONE A. C. A. S. J.; MARTINEZ D. G. Safety and feasibility of inspiratory muscle training for hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled study. *Supportive Care in Cancer*, [epub ahead of print], 2019.

### **Artigos em produção**

Cardiac Autonomic Control Profile during Hospitalization for Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

Effects of Inspiratory Muscle Training in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

### **Apresentações em congressos**

Apresentação de Pôster em Congresso da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, realizado em agosto/2018 na cidade do Rio de Janeiro/Brasil. Título: Correlação entre capacidades físicas e desfechos clínicos em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Apresentação de Pôster em Congresso Brasileiro de Fisioterapia em Oncologia, realizado em SSSS na cidade de São Paulo/Brasil. Título: Reduced functional capacity and peripheral muscle strength in patients prior to hematopoietic stem cell transplantation.

Poster Discussion em European Respiratory Society Congresso, realizado em outubro/2019 na cidade de Madri/Espanha. Título: Safety and feasibility of inspiratory muscle training for hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.

Thematic Poster em European Respiratory Society Congresso, realizado em outubro/2019 na cidade de Madri/Espanha. Título: Inspiratory and expiratory muscle strength changes are related to a functional capacity change in hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.

Thematic Poster em European Respiratory Society Congresso, realizado em outubro/2019 na cidade de Madri/Espanha. Título: Dyspnea is related to reduced functional capacity and skeletal muscle strength in patients prior to autologous hematopoietic stem cell transplantation.

#### **Captação de recursos para fomento de pesquisa**

Chamada FAPEMIG Demanda Universal 001/2018. Título da proposta: Efeitos do treinamento físico aeróbico e treinamento muscular inspiratório em pacientes internados para transplante de células-tronco hematopoiéticas. Processo: APQ-00435-18. Recurso captado: R\$ 27.982,50.

Chamada Universal MCTIC/CNPq nº 28/2018. Título da proposta: Efeitos do treinamento físico aeróbico e treinamento muscular inspiratório em pacientes internados para transplante de células-tronco hematopoiéticas. Processo: 425702/2018-9. Recurso captado: R\$ 23.000,00.

## REFERÊNCIAS

ADAMS S. 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**, London, v. 15, 2015.

ADÃO R. *et al.* Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. **Rev Port Cardiol**, [s.l.], v. 32, n. 5, p. 395-409, 2013.

AHLBORG B.; AHLBORG G. Exercise leukocytosis with and without beta-adrenergic blockade. **Acta Med Scand**, [s.l.], v. 187, p. 241-246, 1970.

ALIBHAI S. M. *et al.* A phase II exercise randomized controlled trial for patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. **Leuk Res**, [s.l.], v. S0145-2126, n. 15, p. 30365-30369, 2015.

ALMEIDA L. B. *et al.* Cardiac autonomic dysfunction in offspring of hypertensive parents during exercise. **Int J Sports Med**, [s.l.], v. 38, p. 1105-1110, 2017.

ARAB C. *et al.* Heart rate variability measure in breast cancer patients and survivors: a systematic review. **Psychoneuroendocrinology**, Amsterdam, v. 68, p. 57-68, 2016.

ARCURI J. F. *et al.* Validity and reliability of the 6-minute step test in healthy individuals: a cross-sectional study. **Clin J Sport Med**, [s.l.], v. 26, p. 69-75, 2016.

ARMSTRONG G. T. *et al.* Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 31, n. 29, p. 2673-3680, 2013.

ATS STATEMENT: GUIDELINES FOR THE SIX-MINUTE WALK TEST. **Am J Respir Crit Care Med**, [s.l.], v. 166, n. 1, p. 111-117, 2002.



BARGI G. *et al.* Inspiratory muscle training in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a randomized controlled trial. **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 24, n. 2, p. 647-659, 2016.

BAUMANN F. T. *et al.* A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 45, n. 2, p. 355-362, 2010.

BAUMANN F. T. *et al.* Physical activity for patients undergoing an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: benefits of a moderate exercise intervention. **Eur J Haematol**, [s.l.], v. 87, n. 2, p. 148-156, 2011.

BOM E. A. S. *et al.* Avaliação das condições respiratórias na fase inicial do transplante de células tronco hematopoiéticas. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 188-192, 2012.

CARLSON L. E. *et al.* Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 37, p. 945-954, 2006.

CASTEL M. *et al.* Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies. **Presse Med**, [s.l.], v. 42, p. 26-39, 2013.

CHAMORRO-VIÑA C. *et al.* Influence of a moderate-intensity exercise program on early NK cell immune recovery in pediatric patients after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation. **Integr Cancer Ther**, [s.l.], v. 16, n. 4, p. 1-6, 2016.

CHANAN-KHAN A.; SRINIVASAN S.; CZUCZMAN M. S. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. **J Support Oncol**, [s.l.], v. 2, p. 251-266, 2004.

CHEN M. H.; COLAN S. D.; DILLER L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. **Circ Res**, [s.l.], v. 108, n. 5, p. 619-628, 2011.

CHOW A. Y. *et al.* Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. **J Clin Oncol**, [s.l], v. 24, n. 6, p. 925-928, 2006.

CIPRIANO G. F. P. *et al.* Current insights of inspiratory muscle training on the cardiovascular system: a systematic review with meta-analysis. **Integr Blood Press Control**, Auckland, v. 12, p. 1-11, 2019.

COPELAN E. A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **N Engl J Med**, Massachusetts, v. 354, p. 1813-1826, 2006.

CORMIE P. *et al.* Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care. **Med J Aust**, Sydney, v. 209, n. 4, p. 184-187, 2018.

COSTA C. H. *et al.* Can we use the 6-minute step test instead of the 6-minute walking test? An observational study. **Physiotherapy**, London, v. 103, n. 1, p. 48-52, 2017.

CELIS-MORALES C. A. *et al.* Associations between diabetes and both cardiovascular disease and all-cause mortality are modified by grip strength: evidence from UK Biobank, a prospective population-based cohort study. **Diabetes Care**, [s.l], v. 40, n. 12, p. 1710-18, 2017.

CRAWFORD S. W.; FISHER L. Predictive value of pulmonary function tests before marrow transplantation. **Chest**, [s.l], v. 101, n. 5, p. 1257-1264, 1992.

DADFARMAY S.; BERKOWITZ R.; KIM B. Irreversible end-stage cardiomyopathy following a single dose of cyclophosphamide. **Congest Heart Fail**, [s.l], v. 18, n. 4, p. 234-237, 2012.

DANDOY C. E. *et al.* Abnormal echocardiography 7 days after stem cell transplantation may be an early indicator of thrombotic microangiopathy. **Biol Blood Marrow Transplant**, [s.l], v. 21, n. 1, p. 113-118, 2015.

DE ALMEIDA L. B. *et al.* Functional capacity changes impacts the quality of life of hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Am J Phys Med Rehabil**, [s.l], v. 98, n. 6, p. 450-455, 2019.

DEFOR T. E. *et al.* A randomized trial of the effect of a walking regimen on the functional status of 100 adult allogeneic donor hematopoietic cell transplant patients. **Biol Blood Marrow Transplant**, [s.l], v. 13, n. 8, p. 948-955, 2007.

DEURING G. *et al.* Cardiac autonomic functioning is impaired among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation survivors: a controlled study. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 52, n. 1, p. 66-72, 2016.

DE LA MORENA M. T.; GATTI R. A. A history of bone marrow transplantation. **Hematol Oncol Clin North Am**, [s.l], v. 25, n. 1, p. 1-5, 2011.

DELLWEG D. *et al.* Inspiratory muscle training during rehabilitation in successfully weaned hypercapnic patients with COPD. **Respir Med**, [s.l], v. 123, p. 116-23, 2017.

DIMEO F. C. *et al.* Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. **Cancer**, [s.l], v. 79, n. 9, p. 1717-1722, 1997a.

DIMEO F. *et al.* Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. **Blood**, [s.l], v. 90, n. 9, p. 3390-3394, 1997b.

DITTMER D. K.; TEASELL R. Complications of immobilization and bed rest. Part 1: musculoskeletal and cardiovascular complications. **Can Fam Physician**, Toronto, v. 39, p. 1428-1435, 1993.

D'SOUZA A. *et al.* Current use and trends in hematopoietic stem cell transplantation in the United States. **Biol Blood Marrow Transplant**, [s.l], v. 23, n. 9, p. 1417-1421, 2017.

ELBL L. *et al.* Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of functional capacity after treatment of lymphomas in adults. **Leuk Lymphoma**, [s.l.], v. 47, n. 5, p. 843-851, 2006.

ELTER T. *et al.* Is physical exercise possible in patients with critical cytopenia undergoing intensive chemotherapy for acute leukaemia or aggressive lymphoma? **Int J Hematol**, [s.l.], v. 90, n. 2, p. 199-204, 2009.

LAVENEZIANA P. *et al.* ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. **Eur Respir J**, [s.l.], v. 53, n. 6, 2019.

ESSER P. *et al.* Stability and priority of symptoms and symptom clusters among allogeneic HSCT patients within a 5-years longitudinal study. **J Pain Symptom Manage**, [s.l.], v. 54, n. 4, p. 493-500, 2017.

FAUSTINI PEREIRA J. L. *et al.* Functional capacity, respiratory muscle strength, and oxygen consumption predict mortality in patients with cirrhosis. **Can J Gastroenterol Hepatol**, [s.l.], 6940374, 2016.

FERREIRA J. B. *et al.* Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. **Int J Cardiol**, [s.l.], v. 166, n. 1, p. 61-67, 2013.

FIORITTO A. P. *et al.* Individualized in-hospital exercise training program for people undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a feasibility study. **Disabil Rehabil**, [s.l.], v. 11, p. 1-7, 2019.

FLORESCU M.; CINTEZA M.; VINEREANU D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. **Maedica**, Bucuresti, v. 8, n. 1, p. 59-67, 2013.

FLORINDO, A. A.; LATORRE, M. R. D. O. Validação e reprodutibilidade do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. **Rev Bras Med Esporte**, Niterói, v. 9, n. 3, p. 121-8, 2003.

FUKUSHIMA T. *et al.* Factors associated with muscle function in patients with hematologic malignancies undergoing chemotherapy. **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 28, n. 3, p. 1433-1439, 2019a.

FUKUSHIMA T. *et al.* Influence of hemoglobina level on muscle and physical functions, activities of daily living, and quality of life in patients with hemaotological malignancies. **Integ Cancer Ther**, [s.l.], v. 18, 1534735419842196, 2019b.

GHALIE R. *et al.* Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 10, p. 359-365, 1992.

GO S. I. *et al.* Prognostic impact of sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, Berlin, v. 7, n. 5, p. 567-576, 2016.

GOLDBERG S. L. *et al.* Value of the pretransplant evaluation in predicting toxic day-100 mortality among blood stem-cell and bone marrow transplant recipients. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 16, n. 12, p. 3796-3802, 1998.

GRATWOHL A. *et al.* One milion hematopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. **Lancet Haematol**, [s.l.], v. 2, n. 3, p. e91-100, 2015.

HACKER E. D. *et al.* Strength training to enhance early recovery after hematopoietic stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 659-669, 2017.

HARDAK E. *et al.* Polymicrobial pulmonary infection in patients with hematological malignancies: prevalence, co-pathogens, course and outcome. **Infection**, [s.l.], v. 44, n. 4, p. 491-497, 2016.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY; NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of

Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, [s.l.], v. 93, n. 5, p. 1043-1065, 1996.

IIOKA F. *et al.* Delayed development of hemolytic anemia with fragmented red blood cells and cardiac and renal impairments after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant lymphoma. **Acta Haematol**, [s.l.], v. 138, n. 2, p. 152-161, 2017.

ILLI S. K. *et al.* Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals. **Sports Med**, Auckland, v. 42, n. 8, p. 707-24, 2012.

INOUE J. *et al.* The impact of early rehabilitation on the duration of hospitalization in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Transplant Proc**, [s.l.], v. 42, n. 7, p. 2740-2744, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSE ALENCAR GOMES DA SILVA (Brasil). **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

ISHIKAWA N. M. *et al.* Validation of the portuguese version of Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 18, n. 4, p. 481-90, 2010.

ISHIKAWA A. *et al.* Factor affecting lower limb muscle strength and cardiopulmonary fitness after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 25, n. 5, p. 1793-1800, 2019.

JAIN D. *et al.* Cardiac complications of cancer therapy: pathophysiology, identification, prevention, treatment, and future directions. **Curr Cardiol Rep**, [s.l.], v. 19, n. 5, p. 1-12, 2017.

JARDEN M. *et al.* Pilot study of a multimodal intervention: mixed-type exercise and psychoeducation in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 40, p. 793-800, 2007.

JARDEN M. *et al.* A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 43, n. 9, 725-737, 2009.

JONES P. W.; WAKEFIELD J. M.; KONTAKI E. A simple and portable paced step test for reproducible measurements of ventilation and oxygen consumption during exercise. **Thorax**, [s.l.], v. 42, p. 136-143, 1987.

JONES L. W. *et al.* Prognostic importance of pretransplant functional capacity after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Oncologist**, Dayton, v. 20, n. 11, p. 1290-1297, 2015.

KAMINSKI D. M. *et al.* Inspiratory muscle training in patients with diabetic autonomic neuropathy: a randomized clinical trial. **Clin Aut Res**, [s.l.], v. 25, n. 4, p. 263-66, 2015.

KELSEY C. R. *et al.* Cardiopulmonary exercise testing prior to myeloablative allo-SCT: a feasibility study. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 49, n. 10, p. 1330-1336, 2014.

KILGOUR R. D. *et al.* Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 21, n. 12, p. 3261-3270, 2013.

KIM S. D.; KIM H. S. Effects of a relaxation breathing exercise on anxiety, depression, and leukocyte in hematopoietic stem cell transplantation patients. **Cancer Nurs**, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 79-83, 2005a.

KIM S. D.; KIM H. S. Effects of a relaxation breathing exercise on fatigue in hematopoietic stem cell transplantation patients. **J Clin Nurs**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 51-55, 2005b.

KIM S. D; KIM H. S. A series of bed exercises to improve lymphocyte count in allogeneic bone marrow transplantation patients. **Eur J Cancer Care**, [s.l.], v. 15, n. 5, p. 453-457, 2006.

KNOLS R. H. *et al.* Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 46, n. 9, p. 1245-1255, 2011.

KOENE R. J. *et al.* Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. **Circulation**, [s.l.], v. 133, n. 11, p. 1104-1114, 2016.

KOVALSZKI A. *et al.* Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 41, n. 11, p. 965-959, 2008.

LANCELOTTI P. *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**, [s.l.], v. 14, n. 8, p. 721-740, 2013.

LATERZA M. C. *et al.* Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. **Hypertension**, Dallas, v. 49, p. 1298-306, 2007.

LEHMANN S. *et al.* Cardiac systolic function before and after hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 26, p. 187-192, 2000.

LIMAT S. *et al.* Early cardiotoxicity of the CJOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. **Ann Oncol**, Dordrecht, v. 14, n. 2, p. 277-281, 2003.

LINK H. *et al.* Lung function changes after allogenic bone marrow transplantation. **Thorax**, [s.l.], v. 41, n. 7, p. 508-512, 1986.

MAJHAIL N. S. *et al.* Prevalence of hematopoietic cell transplant survivors in the United States. **Biol Blood Marrow Transplant**, [s.l.], v. 19, n. 10, p. 1498-1501, 2013.

MANCUZO E. V.; REZENDE N. A. Hematopoietic stem cell transplantation: pulmonary function tests and post-transplant mortality. **J Bras Pneumol**, São Paulo, v. 37, n. 5, p. 598-606, 2011.



MARTINEZ D. G. *et al.* Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. **Hypertension**, Dallas, v; 58, n. 6, p. 1049-1056, 2011.

MARTINEZ B. P. *et al.* Segurança e reprodutibilidade do teste Timed Up and Go em idosos hospitalizados. **Rev Bras Med Esporte**, Niterói, v. 22, n. 5, p. 408-411, 2016.

MATHIESEN S. *et al.* Aerobic exercise capacity at long-term follow-up after pediatric allogeneic haematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 49, n. 11, p. 1393-1399, 2014.

MEYER F. J. *et al.* Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. **Circulation**, [s.l.], v. 103, p. 2153-2158, 2001.

MELLO M.; TANAKA C.; DULLEY F. L. Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v; 32, n. 7, p. 723-728, 2003.

MITCHELL S. A. *et al.* Determinants of functional performance in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 45, n. 4, p. 762-769, 2010.

MOHAMMED J. *et al.* Physical therapy pathway and protocol for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from The Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation (EMBM) Group. **Hematol Oncol Stem Cell Ther**, [s.l.], v. S1658-3876, n. 18, p. 30122-30125, 2019.

MORISHITA S. *et al.* Safety and feasibility of physical therapy in cytopenic patients during allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. **Eur J Cancer Care**, [s.l.], v. 22, p. 289-299, 2013.

MORISHITA S. *et al.* Fatigue, muscle oxygen consumption and blood flow to the skeletal muscle after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Adv Exp Med Biol**, [s.l.], v. 1072, p. 293-298, 2018.

NAGY L. *et al.* A method for detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity: flow-mediated vasodilation of the brachial artery. **Exp Clin Cardiol**, [s.l.], v. 6, n. 2, p. 87-92, 2001.

NAKANE T. *et al.* Cardiac and autonomic nerve function after reduced-intensity stem cell transplantation for hematologic malignancy in patients with pre-transplant cardiac dysfunction. **Ann Hematol**, [s.l.], v. 88, n. 9, p. 871-879, 2009.

NAKANE T. *et al.* Heart rate variability during and after peripheral blood stem cell leukapheresis in autologous transplant patients and allogeneic transplant donors. **Int J Hematol**, [s.l.], v. 91, n. 3, p. 478-484, 2010.

NAKANE T. *et al.* Autonomic nervous system pretransplant malfunction is a powerful predictor of survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Transplantation**, [s.l.], v. 101, n. 11, p. 2801-2809, 2017.

NEPOMUCENO B. V. R. *et al.* Safety and efficacy of inspiratory muscle training for preventing adverse outcomes in patients at risk of prolonged hospitalization. **Trials**, London, v. 18, n. 1, p. 626, 2017.

OECHSLE K. *et al.* Multimodal exercise training during myeloablative chemotherapy: a prospective randomized pilot trial. **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 63-69, 2014.

PAI V. B.; NAHATA M. C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. **Drug Saf**, [s.l.], v. 22, n. 4, p. 263-302, 2000.

PAIS-RIBEIRO J.; PINTO C.; SANTOS C. Validation of the Portuguese version of the QLC-C30-V.3. **Psicol Saúde Doenças**, [s.l.], v. 9, p. 89-102, 2009.

PAGE E. *et al.* Stage-related changes in functional capacity in Hodgkin's disease: assessment by cardiopulmonary exercise testing before initiation of treatment. **Ann Hematol**, [s.l.], v. 85, n. 12, p. 857-861, 2006.

PALOMO A. *et al.* Associations between exercise prior to and around the time of cancer diagnosis and subsequent cardiovascular events in women with breast cancer: a women's health initiative (WHI) analysis. **JACC**, [s.l.], v. 69, n. 11, 2017.

PARIMON T. *et al.* Pretransplant lung function, respiratory failure, and mortality after stem cell transplantation. **Am J Respir Crit Care Med**, [s.l.], v. 172, n. 3, p. 384-390, 2005.

PAUL K. L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignances. **Am J Phys Med Rehabil**, [s.l.], v. 90, n. 5, p. S88-94, 2011.

PERSOON S. *et al.* Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Treat Rev**, [s.l.], v. 39, n. 6, p. 682-690, 2013.

PESSOA B. *et al.* Validity of the six-minute step test of free cadence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Braz J Phys Ther**, São Carlos, v. 18, p. 228-236, 2014.

PETERS T.; ERDMANN R.; HACKER E. D. Exercise intervention: attrition, compliance, adherence, and progression following hematopoietic stem cell transplantation. **Clin J Oncol Nurs**, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 97-103, 2018.

PLENTZ R. D. *et al.* Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 99, n. 2, p. 762-71.

PRINCE D. S. *et al.* Longitudinal changes in pulmonary function following bone marrow transplantation. **Chest**, [s.l.], v. 96, n. 2, p. 301-306, 1989.

POREBA M. *et al.* Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with hematologic malignancies subjected to high-dose chemotherapy in the course of hematopoietic stem cell transplantation. **Ann Noninvasive Eletrocardiol**, [s.l.], v. 19, n. 2, p. 157-165, 2014.

POREBA M. *et al.* Endothelial function in patients with hematologic malignancies undergoing high-dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. **Cardiovasc Toxicol**, [s.l.], v. 16, n. 2, p. 156-162, 2016.

RODRIGUES F. *et al.* Autonomic changes in young smokers: acute effects of inspiratory exercise. **Clin Auton Res**, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 201-207, 2013.

ROSIPAL N. C. *et al.* Assessment of voluntary exercise behavior and active video gaming among adolescent and young adults patients during hematopoietic stem cell transplantation. **J Ped Oncol Nurs**, [s.l.], v. 30, n. 1, p. 24-33, 2013.

ROTZ S. J. *et al.* Long-term systolic function in children and young adults after hematopoietic stem cell transplant. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 52, n. 10, p. 1443-1447, 2017a.

ROTZ S. J. *et al.* The injured heart: early cardiac effects of hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 52, n. 8, p. 1171-1179, 2017b.

ROYCHOWDHURY M. *et al.* Pulmonary complications after bone marrow transplantation: an autopsy study from a large transplantation center. **Arch Pathol Lab Med**, [s.l.], v. 129, n. 3, p. 366-371, 2005.

SANOFF H. K. *et al.* Effect of cytotoxic chemotherapy on markers of molecular age in patients with breast cancer. **J Natl Cancer Inst**, [s.l.], v. 106, n. 4, 2014.

SCHEIBER C. *et al.* Heart rate variability markers as correlates of survival in recipients of hematopoietic cell transplantation. **Oncol Nurs Forum**, [s.l.], v. 45, n. 2, p. 250-259, 2018.

SCHMITZ K. H. *et al.* American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. **Med Sci Sports Exerc**, [s.l.], v. 42, n. 7, p. 1409-1226, 2010.

SCHUMARCHER H. *et al.* A prospective, randomized evaluation of the feasibility of exergaming on patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, Basinstoke, v. 53, n. 5, p. 584-590, 2018.

SCOTT J. M. *et al.* Cardiovascular disease following hematopoietic stem cell transplantation: pathogenesis, detection, and the cardioprotective role of aerobic training. **Crit Rev Oncol Hematol**, [s.l.], v. 898, p. 222-234, 2016.

SEIXAS M. B. *et al.* Effects of inspiratory muscle training in older adults. **Respir Care**, [s.l.], v. 65, n. 4, p. 535-544, 2019.

SHEI R. J. *et al.* The role of inspiratory muscle training in the management asthma and exercise-induced bronchoconstriction. **Phys Sportsmed**, [s.l.], v. 44, n. 4, p. 327-34, 2016.

SHIN W. K. *et al.* The association between physical activity and health-related quality of life among breast cancer survivors. **Healt Qual Life Outcomes**, London, v. 15, p. 132, 2017.

SHORTES N. A. *et al.* The usefulness of open-lung biopsy in the pediatric bone marrow transplant population. **J Pediatr Surg**, [s.l.], v. 23, n. 6, p. 533-537, 1988.

SIEGEL R. L.; MILLER K. D.; JEMAL A. Cancer Statistics 2017. **Cancer J Clin**, [s.l.], v. 62, p. 7-30, 2017.

SIMO M. *et al.* Autonomic nervous system and cancer. **Clin Auton Res**, [s.l.], v. 28, n. 3, p. 301-314, 2018.

SMITH-TURCHYN J.; RICHARDSON J. A systematic review on the use of exercise interventions for individuals with myeloid leukemia. **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 23, n. 8, p. 2435-2446, 2015.

SNYDER C. L. *et al.* Diagnostic open-lung biopsy after bone marrow transplantation. **J Pediatr Surg**, [s.l.], v. 25, n. 8, p. 871-876, 1990.

SOUZA C. V. *et al.* Functional evaluation indicates physical losses after hematopoietic stem cell transplantation. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 345-351, 2012.

STENEHJEM J. S. *et al.* Cardiorespiratory fitness in long-term lymphoma survivors after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. **Br J Cancer**, [s.l.], v. 115, n. 2, p., 178-187, 2016.

SUESADA M. M.; MARTINS M. A.; CARVALHO C. R. Effect of short-term hospitalization on functional capacity in patients not restricted to bed. **Am J Phys Med Rehabil**, [s.l.], v. 86, n. 6, p. 455-462, 2007.

SWAIN S. M.; WHALEY F. S.; EWER M. S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. **Cancer**, [s.l.], v. 97, n. 11, p. 2869-2879, 2003.

TAKEKYIO T. *et al.* Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 985-992, 2015.

TAKEKYIO T. *et al.* Recovery of physical function and quality of life in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year follow-up. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 51, n. 8, p. 1127-1130, 2016.

TAKEKYIO T. *et al.* Gender differences in physical function and muscle mass change in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 52, n. 10, p. 1460-1462, 2017.

TANAKA S. *et al.* Clinical impact of sarcopenia and relevance of nutritional intake in patients before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **J Cancer Res Clin Oncol**, [s.l.], v. 143, n. 6, p. 1083-1092, 2017.

TANG F. *et al.* Quality of life and its association with physical activity among different types of cancer survivors. **PLoS One**, San Francisco, v. 11, e0164971, 2016.

TEASELL R.; DITTMER D. K. Complications of immobilization and bed rest. Part 2: other complications. **Can Fam Physician**, Toronto, v. 39, p. 1440-1445, 1993.

TEODOZIO C. G. C. *et al.* Does grip strength decrease in the very early stages of hematological treatment? **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 26, n. 2, p. 333-335, 2018.

TJEERDSMA G. *et al.* Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. **Heart**, [s.l.], v. 81, p. 419-423, 1999.

VAIDYA T. *et al.* Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPD. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**, [s.l.], v. 11, p. 2609-2615, 2016.

VAN HAREN I. E. P. M. *et al.* Physical exercise prior to hematopoietic stem cell transplantation: a feasibility study. **Physiother Theory Pract**, [s.l.], v. 34, n. 10, p. 747-756, 2018.

VEJPONGSA P.; YEH E. T. Topoisomerase 2B: a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. **Clin Pharmacol Ther**, [s.l.], v. 95, n. 1, p. 45-52, 2014.

VERMAETE N. *et al.* Physical activity and physical fitness in lymphoma patients before, during, and after chemotherapy: a prospective longitudinal study. **Ann Hematol**, [s.l.], v. 93, n. 3, p. 411-424, 2014.

VORONA S. *et al.* Inspiratory muscle rehabilitation in critically ill adults. A systematic review and meta-analysis. **Ann Am Thorac Soc**, [s.l.], v. 15, n. 6, p. 735-44, 2018.

VRANISH J. R.; BAILEY E. F. Inspiratory muscle training improves sleep and mitigates cardiovascular dysfunction in obstructive sleep apnea. **Sleep**, New York, v. 39, n. 6, p. 1179-1185, 2016.

WAHLANG J. B. *et al.* Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital. **Ther Adv Drug Saf**, [s.l.], v. 8, n. 2, p. 61-66, 2017.

WAKASUGI T. *et al.* Impaired skeletal muscle oxygenation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with exercise capacity. **Support Care Cancer**, [s.l.], v. 26, n. 7, p. 2149-2160, 2018.

WILSON R. W.; JACOBSEN P. B.; FIELDS K. K. Pilot study of a home-based aerobic exercise program for sedentary cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 35, n. 7, p. 721-727, 2005.

WHITE A. C.; KOVALSZKI A.; RUAN H. Respiratory muscle weakness following hematopoietic stem cell transplantation. **Chest**, [s.l.], abstract 126, 2004.

WHITE A. C. *et al.* Impaired respiratory and skeletal muscle strength in patients prior to hematopoietic stem cell transplantation. **Chest**, [s.l.], v. 128, n. 1, p. 145-152, 2005.

WHITE P. S. *et al.* High-dose melphalan and stem cell transplantation in AL amyloidosis with elevated cardiac biomarkers. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 53, n. 12, p. 1593-1595, 2018.

WISKEMANN J. *et al.* Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. **Blood**, [s.l.], v. 117, n. 9, p. 2604-2613, 2011.

WISKEMANN J. *et al.* Efficacy of exercise training in SCT patients – who benefits most? **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 49, n. 3, p. 443-448, 2014.

WISKEMANN J. *et al.* Effects of physical exercise on survival after allogeneic stem cell transplantation. **Int J Cancer**, [s.l.], v. 137, n. 11, p. 2749-2756, 2015.

WOLIN K. Y. *et al.* Implementing the exercise guidelines for cancer survivors. **J Support Oncol**, [s.l.], v. 10, n. 5, p. 171-177, 2012.



WOOD W. A. *et al.* Cardiopulmonary fitness in patients undergoing hematopoietic SCT: a pilot study. **Bone Marrow Transplant**, Basingstoke, v. 48, n. 10, p. 1342-1349, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Cancer Report 2014**. Geneva: IARC, 2014.



WORTHY S. A.; FLINT J. D.; MULLER N. L. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: high-resolution CT and pathologic findings. **Radiographics**, [s.l.], v. 17, n. 6, p.1359-71, 1997.

XIAO D. Y. *et al.* Impact of sarcopenia on treatment tolerance in United States veterans with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-based chemotherapy. **Am J Hematol**, [s.l.], v. 91, n. 10, p. 1002-1007, 2016.

ZAHID U. *et al.* A review of autologous stem cell transplantation in lymphoma. **Curr Hematol Malig Rep**, [s.l.], v. 12, n. 3, p. 217-226, 2017.

ZAMORANO J. S. *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J**, [s.l.], v. 37, n. 36, p. 2768-2801, 2016.

## APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

	<b>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA</b> Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF	
---	---	---

Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício-UFJF-EBSERH

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez

Endereço: Faculdade de Educação Física e Desportos, Campus Universitário, Martelos

CEP: 36036-900

Juiz de Fora – MG. Fone: (32) 2102-3291

E-mail: danielgmartinez@yahoo.com.br

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“Efeitos do treinamento físico aeróbico e treinamento muscular inspiratório em pacientes internados para transplante de células-tronco hematopoiéticas”**. Neste estudo pretendemos avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbico associado ao treinamento muscular inspiratório em pacientes internados para o transplante de medula óssea. O motivo que nos leva a estudar isso é que não conhecemos os efeitos dessa intervenção no processo de reabilitação dos pacientes internados para o transplante de medula óssea.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: no primeiro dia o Sr. (a) será explicado sobre toda a pesquisa e responderá a alguns questionários. Após isso, ficará deitado (a) por 20 minutos, enquanto estaremos avaliando os batimentos cardíacos e a pressão arterial. Então, iremos avaliar a quantidade de força que consegue fazer para apertar um aparelho com a mão e para sentar e levantar de uma cadeira durante 1 minuto. Também iremos avaliar a quantidade de força que o Sr. (a) consegue fazer com a respiração. Para isso, colocaremos um clipe no nariz e um bocal, por onde irá fazer a força máxima para puxar e para soltar o ar. Além disso, avaliaremos a distância que o Sr. (a) consegue andar em um corredor de 30 metros durante seis minutos, avaliaremos o número de vezes que o Sr. (a)

consegue subir e descer de um degrau em seis minutos, e qual o tempo que o Sr. (a) gasta para se levantar de uma cadeira, caminhar três metros e voltar caminhando três metros para se sentar novamente na cadeira que se levantou.

Após essas avaliações, durante o tempo que o Sr. (a) permanecerá internado para o transplante de medula óssea, será acompanhado por um Fisioterapeuta, diariamente. O Fisioterapeuta sorteará o exercício físico que realizará durante esse período de acompanhamento: exercício físico em uma mini-bicicleta ou exercício físico em mini-bicicleta mais exercício respiratório. Além disso, em alguns dias da internação, o Fisioterapeuta fará as mesmas avaliações dos batimentos cardíacos e da pressão arterial que realizou no primeiro dia.

Quando o Sr. (a) receber alta hospitalar do médico que realizou o transplante de medula óssea, nós realizaremos as mesmas avaliações do primeiro dia.

Os riscos envolvidos na pesquisa são mínimos e consistem em ficar um pouco cansado de fazer exercício físico, mas assim que terminar o exercício o Sr. (a) poderá descansar. Além disso, o Sr. (a) pode se cansar ao fazer o exercício respiratório, mas assim que terminar o exercício, esse cansaço desaparece rapidamente. Além disso, outro risco de fazer o exercício respiratório é sentir aumentar uma pressão no ouvido, mas ao parar de fazer esse exercício essa pressão no ouvido desaparece. A pesquisa contribuirá para sabermos se é interessante incluir a realização do exercício respiratório na reabilitação dos pacientes internados para o transplante de medula óssea, já que os pacientes que internam para esse procedimento já fazem o exercício físico na mini-bicicleta.

Para participar deste estudo o Sr. (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O(A) Sr(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, na Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Hospital Universitário e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos do estudo **“Efeitos do treinamento físico aeróbico e treinamento muscular inspiratório em pacientes internados para transplante de células-tronco hematopoiéticas”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

---

Nome e assinatura do(a) participante

---

Data

---

Nome e assinatura do(a) pesquisador

---

Data

---

Nome e assinatura da testemunha

Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF

Hospital Universitário Unidade Dom Bosco, 2º. Andar

Fone 4009-5336

E-mail: [cep.hu@ufjf.edu.br](mailto:cep.hu@ufjf.edu.br)

**APÊNDICE B – Anamnese**

**FICHA DE AVALIAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA**  
**Unidade de Transplante de Medula Óssea-HU-UFJF-EBSERH**

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**1) Identificação:**

Nome: \_\_\_\_\_

Data nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_ Telefone(s): \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Diagnóstico clínico: \_\_\_\_\_

( ) Grupo TFA ( ) Grupo TFC

**2) Queixa principal:** \_\_\_\_\_

**3) HDA:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**4) HPP:** \_\_\_\_\_

Doenças prévias? \_\_\_\_\_

Cirurgias prévias? \_\_\_\_\_

Quimioterapia prévia? \_\_\_\_\_

Radioterapia prévia? \_\_\_\_\_

Outros tratamentos prévios? \_\_\_\_\_

Outros comprometimentos (respiratório/ gastrointestinal/renal/neurológico)? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Uso de medicamentos? \_\_\_\_\_

---



---

### 5) Sinais e Sintomas

Tosse: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Dispneia: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Expectoração: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Hemoptise: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Fadiga: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Edema: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Hematoma: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Lipotímia: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Síncope: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Palpitação: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Dor Precordial: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

### 6) Hábitos de Vida

Sono: ( ) Reparador ( ) Não Reparador

( ) Não fumante ( ) Ex – fumante: há quanto tempo parou de fumar? \_\_\_\_\_

Etilista: ( ) Sim ( ) Não Qual(is) bebida(s) faz uso: \_\_\_\_\_

Quantidade semanal: \_\_\_\_\_

Bebe café ou chá: \_\_\_\_\_ xícaras/dia

Já foi atleta? Sim ( ) Não ( ) Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Modalidade: \_\_\_\_\_

### 7) Fatores de Risco Cardiovascular

Hipertensão arterial: Sim ( ) Não ( )

Diabetes: Sim ( ) Não ( )

Obesidade: Sim ( ) Não ( )

Dislipidemia: Sim ( ) Não ( )

Estresse: Sim ( ) Não ( )

Histórico Familiar: Sim ( ) Não ( ) \_\_\_\_\_

### 8) Comprometimentos osteomioarticulares

Fraturas (placas/pinos/parafusos)? \_\_\_\_\_

Osteoporose? \_\_\_\_\_

Doença reumática? \_\_\_\_\_

Dores na coluna vertebral? \_\_\_\_\_

Há irradiação da dor da coluna vertebral? \_\_\_\_\_

Entorses? \_\_\_\_\_

Dores musculares? \_\_\_\_\_

### 9) Sinais e Sintomas Relacionados com Alterações no Sistema Respiratório

Você tem falta de ar? Grau 0 ( ) Grau 1 ( ) Grau 2 ( ) Grau 3 ( ) Grau 4 ( )

**Grau 0** (esperada) – com atividades extraordinárias, tais como correr, carregar cargas pesadas no plano ou cargas leves subindo escadas.

**Grau 1** (leve) – com atividades maiores, tais como subir ladeira muito inclinada, 2 ou mais andares ou carregando pacote pesado de compras no plano.

**Grau 2** (moderada) – com atividades moderadas, tais como: subir 1 andar, caminhar depressa no plano, ou carregar cargas leves no plano.

**Grau 3** (acentuada) – com atividades leves, tais como: tomar banho, andar uma quadra em passo regular.

**Grau 4** (muito acentuada) – em repouso ou para se vestir ou caminhar poucos passos devagar.

Já teve alguma doença pulmonar?

**10) Climatério:** Sim ( ) Não ( )

Reposição Hormonal: Sim ( ) Não ( )

**11)** O voluntário está apto para participar do estudo? ( ) Sim ( ) Não

Justificativa: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### 12) Exame físico

Avaliação postural: \_\_\_\_\_

Avaliação da marcha: \_\_\_\_\_

Sinais vitais: FC \_\_\_\_\_ Ritmo cardíaco \_\_\_\_\_ PA \_\_\_\_\_

FR \_\_\_\_\_ AP \_\_\_\_\_

SpO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ Padrão respiratório \_\_\_\_\_



**13) Espirometria: Data** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Variável	Previsto	Realizado	% Previsto
CVF (L)			
VEF1 (L)			
VEF1/CVF			
FEF 25-75%			
PFE (L/s)			

**14) Ecocardiograma: Data** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

FEVE: \_\_\_\_\_

Laudo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## ANEXO A – Questionário de Baecke

### QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL

Por favor, circule a resposta apropriada para cada questão:

**Nos últimos 12 meses:**

- |    |  |   |   |   |   |   |
|----|--|---|---|---|---|---|
| 1) | Qual tem sido sua principal ocupação?  | 1 |   | 3 |   | 5 |
|    |  |   |   |   |   |   |
| 2) | No trabalho eu sento:<br>nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3) | No trabalho eu fico em pé:<br>nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4) | No trabalho eu ando:<br>nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5) | No trabalho eu carrego carga pesada:<br>nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6) | Após o trabalho eu estou cansado:<br>muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca   | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 7) | No trabalho eu sudo:<br>muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca  | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 8) | Em comparação com outros da minha idade eu penso que meu trabalho é fisicamente:<br>muito mais pesado/ mais pesado / tão pesado quanto / mais leve / muito mais leve | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |

9)	Você pratica ou praticou esporte ou exercício físico nos últimos 12 meses: sim / não									
	Qual esporte ou exercício físico você pratica ou praticou mais freqüentemente?					1	3	5		
	<input type="text"/>									
	- quantas horas por semana?					<1	1<2	2<3	3-4	>4
	<input type="text"/>									
	- quantos meses por ano?					<1	1-3	4-6	7-9	>9
	<input type="text"/>									
	Se você faz um fez segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo?:					1	3	5		
	<input type="text"/>									
	- quantas horas por semana?					<1	1<2	2<3	3-4	>4
	<input type="text"/>									
	- quantos meses por ano?					<1	1-3	4-6	7-9	>9
	<input type="text"/>									
10)	Em comparação com outros da minha idade eu penso que minha atividade física durante as horas de lazer é: muito maior / maior / a mesma / menor / muito menor					5	4	3	2	1
11)	Durante as horas de lazer eu suo: muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca					5	4	3	2	1
12)	Durante as horas de lazer eu pratico esporte ou exercício físico: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente					1	2	3	4	5
13)	Durante as horas de lazer eu vejo televisão: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente					1	2	3	4	5
14)	Durante as horas de lazer eu ando: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente					1	2	3	4	5
15)	Durante as horas de lazer eu ando de bicicleta: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente					1	2	3	4	5
16)	Durante quantos minutos por dia você anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras?					1	2	3	4	5
	<5 / 5-15 / 16-30 / 31-45 / >45									
						Total em minutos		<input type="text"/>		

## ANEXO B – EORTC-QLQ-C30



## EORTC QLQ-C30 (version 3)

Gostaríamos de conhecer alguns pormenores sobre si e a sua saúde. Por favor, responda você mesmo/a a todas as perguntas fazendo um círculo à volta do número que melhor se aplica ao seu caso. Não há respostas certas nem erradas. A informação fornecida é estritamente confidencial.

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data atual: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
1. Custa-lhe fazer esforços mais violentos, por exemplo, carregar um saco de compras pesado ou uma mala?	1	2	3	4
2. Custa-lhe percorrer uma <u>grande</u> distância a pé?	1	2	3	4
3. Custa-lhe dar um <u>pequeno</u> passeio a pé, fora de casa?	1	2	3	4
4. Precisa de ficar na cama ou numa cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Precisa que o/a ajudem a comer, a vestir-se, a lavar-se ou a ir à casa de banho?	1	2	3	4
<b>Durante a última semana :</b>				
6. Sentiu-se limitado/a no seu emprego ou no desempenho das suas actividades diárias?	1	2	3	4
7. Sentiu-se limitado/a na ocupação habitual dos seus tempos livres ou noutras actividades de lazer?	1	2	3	4
8. Teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Teve dores?	1	2	3	4
10. Precisou de descansar?	1	2	3	4
11. Teve dificuldade em dormir?	1	2	3	4

12. Sentiu-se fraco/a?	1	2	3	4
13. Teve falta de appetite?	1	2	3	4
14. Teve enjoos?	1	2	3	4
15. Vomitou?	1	2	3	4

<b>Durante a última semana :</b>	<b>Não</b>	<b>Um</b>		
			<b>Bastante</b>	
			<b>Muito pouco</b>	
16. Teve prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Teve diarreia?	1	2	3	4
18. Sentiu-se cansado/a?	1	2	3	4
19. As dores perturbaram as suas actividades diárias?	1	2	3	4
20. Teve dificuldade em concentrar-se, por exemplo, para ler o jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Sentiu-se tenso/a?	1	2	3	4
22. Teve preocupações?	1	2	3	4
23. Sentiu-se irritável?	1	2	3	4
24. Sentiu-se deprimido/a?	1	2	3	4
25. Teve dificuldade em lembrar-se das coisas?	1	2	3	4
26. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua actividade <u>social</u> ?	1	2	3	4
28. O seu estado físico ou tratamento médico causaram-lhe problemas de ordem financeira?	1	2	3	4

**Nas perguntas que se seguem faça um círculo à volta do número, entre 1 e 7, que melhor se aplica ao seu caso**

29. Como classificaria a sua saúde em geral durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Óptima

30. Como classificaria a sua qualidade de vida global durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

## ANEXO C – FACT-F

## FACT-F (Brasil)

Nome: \_\_\_\_\_

	<b><u>BEM-ESTAR FÍSICO</u></b>	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
	<b><u>BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR</u></b>	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 atual de atividade sexual, favor responder à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo [ ] e passe para a próxima seção</i>					
GS7	Estou satisfeito (a) com a minha vida sexual	0	1	2	3	4



	<b><u>BEM-ESTAR EMOCIONAL</u></b>	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 idéia de morrer	0	1	2	3	4
GE6	Estou preocupado (a) que o meu estado venha a piorar	0	1	2	3	4

	<b><u>BEM-ESTAR FUNCIONAL</u></b>	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

	<u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u>	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
HI 7	Sinto-me fatigado (a)	0	1	2	3	4
HI 12	Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
An 1	Sinto-me sem forças	0	1	2	3	4
An 2	Sinto-me cansado (a)	0	1	2	3	4
An 3	Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansado (a)	0	1	2	3	4
An 4	Tenho dificuldade em acabar as coisas porque estou cansado(a)	0	1	2	3	4
An 5	Tenho energia	0	1	2	3	4
An 7	Sou capaz de fazer as minhas atividades normais	0	1	2	3	4
An 8	Preciso (de) dormir durante o dia	0	1	2	3	4
An 12	Estou cansado (a) demais para comer	0	1	2	3	4
An 14	Preciso de ajuda para fazer as minhas atividades normais	0	1	2	3	4
An 15	Estou frustrado (a) por estar cansado (a) demais para fazer as coisas que quero	0	1	2	3	4
An 16	Tenho que limitar as minhas atividades sociais por estar cansado (a)	0	1	2	3	4

## ANEXO D – Escala de Borg modificada

<u>ESCALA DE BORG MODIFICADA (DISPNEIA)</u>		<u>ESCALA DE BORG MODIFICADA (PERCEÇÃO DO ESFORÇO)</u>	
0	NENHUMA FALTA DE AR	0	NENHUM ESFORÇO
0,5	MUITO, MUITO FRACA	0,5	MUITO, MUITO FRACO
1	MUITO FRACA	1	MUITO FRACO
2	FRACA	2	FRACO
3	MODERADA	3	MODERADO
4	UM POUCO FORTE	4	UM POUCO FORTE
5	FORTE	5	FORTE
6		6	
7	MUITO FORTE	7	MUITO FORTE
8		8	
9	MUITO, MUITO FORTE	9	MUITO, MUITO FORTE
10	MÁXIMA		