

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**OS EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FUNCIONAIS SOBRE
PARÂMETROS NEUROMUSCULARES EM PACIENTES HEMATOLÓGICOS**

SUÉLEN DA SILVA DE VARGAS

Porto Alegre

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**OS EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FUNCIONAIS SOBRE
PARÂMETROS NEUROMUSCULARES EM PACIENTES HEMATOLÓGICOS**

SUÉLEN DA SILVA DE VARGAS

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Adolpho Moreira
Faulhaber

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Vargas, Suélen da Silva de
OS EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FUNCIONAIS
SOBRE PARÂMETROS NEUROMUSCULARES EM PACIENTES
HEMATOLÓGICOS / Suélen da Silva de Vargas. -- 2019.
64 f.
Orientador: Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2019.

1. Transplante de células tronco-hematopoiética. 2.
Leucemia Aguda. 3. Protocolo de Exercícios. 4.
Reabilitação. 5. Fisioterapia. I. Faulhaber, Gustavo
Adolpho Moreira, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Claudia Caceres Astigarraga

Dr. Lucas Homercher Galant

Dra. Maira Rozenfeld Olchik

Dr. Raphael Machado de Castilhos

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por iluminar sempre o meu caminho ter me proporcionado chegar até aqui.

A minha família, em especial a minha mãe Sueli e minha irmã Aline que sempre me incentivam a ir atrás dos meus sonhos, acreditam e torcem por cada conquista minha.

Ao meu orientador Dr. Gustavo Faulhaber por ter acreditado na construção desse trabalho, pela competência, troca de conhecimento e ao suporte prestado para a conclusão deste. Obrigada pela disponibilidade e tranquilidade dessa orientação!

Agradeço a equipe médica e multidisciplinar da Unidade Onco-hematológica do Hospital Moinhos de Vento pela disponibilidade, paciência e contribuição na realizadas das coletas. Em especial agradecimento a Dra. Claudia Astigarraga pela confiança depositada no meu trabalho, pelas inúmeras contribuições técnicas e por abrir as portas da Unidade Onco-hematológica.

Ao serviço de fisioterapia do Hospital Moinhos de Vento, representado pelo Leonardo Garcia e Priscila Pereira pela acolhida, apoio e disponibilidade de sempre e na construção deste estudo. E de forma especial às queridas fisioterapeutas, Andrea Cristina Becker, Cristina Ungaretti e Juliana Mendes, pelo apoio nos momentos de ausência, pelo auxílio na conclusão das coletas e pela parceria nas dificuldades.

Aos meus amigos pela paciência, pela torcida e pelas palavras certas nas horas difíceis.

Deixo meu agradecimento especial aos pacientes que, através de suas histórias e coragem, nos inspiram diariamente a sermos profissionais melhores, mais dedicados e mais humanos.

O meu muito OBRIGADA!

RESUMO

Base teórica os tratamentos eficazes para malignidades hematológicas envolvem quimioterapia, irradiação total corporal e ou transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), sendo este é um tratamento potencialmente curativo para uma variedade de neoplasias hematológicas, como leucemia mieloide aguda e linfoma. **Objetivo** Examinar o efeito de exercícios sobre parâmetros neuromusculares em paciente em tratamento mieloablativa ou TCTH. **Método** Doze pacientes, com idade entre 15 e 70 anos, hospitalizados para tratamento quimioterápico e/ou transplante de TCTH foram recrutados para executar um protocolo multimodal de exercícios isométricos, funcionais e equilíbrio, 5 dias por semana, 20-30 min por sessão, por 2 semanas. As avaliações ocorrem: na admissão hospitalar (pré tratamento), fase aguda do tratamento (quimioterapia em alta doses e/ou TCTH) e após intervenção (10 sessões de exercícios). **Resultado** A média da força muscular não foi estatisticamente significativa ($p = 0.095$) após intervenção; da mesma forma, os valores médios do teste do degrau de 2 minutos, não apresentaram significância estatística ($p = 0.155$). A fadiga, índice de Barthel e Karnofsky performace status apresentaram diferença significativa após o protocolo de exercício ($p < 0,001$). **Conclusão** O protocolo de exercícios propostos demonstrou influenciar de forma positiva na sintomatologia, principalmente na fadiga, assim como nas variáveis relacionadas a funcionalidade.

Palavras – chaves: transplante de células-tronco hematopoiéticas, leucemia, protocolo de exercícios, reabilitação, fisioterapia

ABSTRACT

Introduction The effective treatments for hematologic malignancies involve high doses of chemotherapy or total body myeloblative irradiation, followed by a hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which is a potentially curative treatment for a variety of haematological malignancies, such as acute myeloid leukemia and lymphoma. **Objective** To examine the exercises effect about neuromuscular paramaters in myeloblative chemotherapy patients and HSCT. **Method** Twelve patients, age between 15 and 70 years-old, hospitalized for chemotherapeutic treatment and/or HSCT transplantation were recruited to execute an isometric and functional exercise protocol, 5 days a week, 20-30 minutes per session, 2 weeks. The evaluation occurs: baseline, acute treatment stage and after intervention, **Results** The muscle strength average was not statically significant ($p = 0.095$) after intervention; the same way, the average value of the 2 minute step test, did not present stastic significancy ($p= 0.155$). The fatigue, The Barthel index and Karnofsky performance status presented significant difference after the exercise protocol ($p < 0,001$). **Conclusion** The exercise protocol that was proposed presented to influence positive on symptomatology, mainly in the fatigue, therefore like in the functionality-related variables.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, leukemia, exercise protocol, rehabilitation, physioteraphy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras da revisão da literatura

Figura 1 – Estratégias para localizar e selecionar as informações

Figura 2 – Marco conceitual do trabalho

Figuras do artigo

Figura 1 – Avaliação da Fadiga ao longo do tempo

Figura 2 – Avaliação da Performace Status Karnofsky ao longo do tempo

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo

Tabela 1 - Protocol structure of proposed exercises.

Tabela 2 – Patients characteristics

Tabela 3 – Variables long term comparison

Tabela 4 – Variable long term comparison related to fatigue

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSM American College of Sports Medicine

ASHT Associação Americana de Terapeutas da Mão

BFI Inventário Breve de Fadiga

DECH Doença do Enxerto versus Hospedeiro

FC Frequência Cardíaca

FR Frequência Respiratória

GI Grupo Intervenção

GC Grupo Controle

HAS Hipertensão Arterial Sistêmica

INCA Instituto Nacional do Câncer

KPS Karnofsky Escala de Status de Desempenho

LMA Leucemia Mieloblástica Aguda

LLA Leucemia Linfoblástica Aguda

MET Metabólico

MsSs Membros Superiores

Msls Membros Inferiores

NADIR período de “tempo transcorrido entre a aplicação da droga e a ocorrência do menor valor de contagem hematológica (7 a 14 dias).

PA Pressão Arterial

SpO2 Saturação periférica de oxigênio

SNC Sistema Nervoso Central

TBI Irradiação Corporal Total

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCTH Transplante de Células Tronco Hematopoiética

TG2 Teste do Degrau de 2 minutos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	14
2.2 Doença Hematológica Maligna	15
2.2.1 Epidemiologia	15
2.2.2 Leucemia	16
2.2.3 Tratamento da Leucemia Aguda	17
2.2.4 Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas	18
2.2.5 Fisioterapia	20
2.2.5.1 Fisioterapia após Quimioterapia	20
2.2.5.2 Fisioterapia após Transplante	22
3. MARCO CONCEITUAL	27
4. JUSTIFICATIVA	28
5. OBJETIVOS	29
5.1 Objetivo primário	29
5.2 Objetivos secundários	29
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
7. ARTIGO	35
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	52
10. ÂPENDICES DA DISSERTAÇÃO	53
11. ANEXOS DA DISSERTAÇÃO	54
Anexo I – Normas da revista	54
Anexo II – CONSORT	60

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, representando cerca de 7,6 milhões de mortes (cerca de 13% de todas as mortes) em 2008 (FERLAY et al., 2010). O maior entendimento dos processos da doença e o desenvolvimento de terapias mais eficazes resultaram em um aumento gradual nas taxas de sobrevivência desses pacientes (LIU et al., 2009; DOHLE et al., 2010). Os tratamentos mais eficazes para neoplasias hematológicas envolvem quimioterapia em altas doses (quimioterapia mieloablativa) e, se necessário, irradiação total do corpo seguida de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). O uso do TCTH aumenta à medida que a tecnologia de tratamento melhora, o que resultou em redução da morbidade e aumento da expectativa de vida (COPELAN et al., 2006).

Apesar dessas melhorias promissoras, os efeitos adversos relacionados ao tratamento do TCTH são alto, com 2 em cada 5 pacientes após TCTH alogênico para câncer avançado morrem devido a complicações (COPELAN et al., 2006). Os pacientes experimentam considerável deterioração física e funcional e diminuição do bem-estar psicológico antes, durante e após o TCTH (WISKEMANN et al., 2008).

Atualmente, os problemas mais relevantes e frequentemente relatados para pacientes com doenças malignas hematológicas são desempenho físico reduzido, fadiga, problemas psicológicos como estresse, medo, alterações imunológicas e hematológicas e complicações como doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), infecções, diarreia e dor (WISKEMANN et al., 2008).

Após o transplante, a qualidade de vida, as questões sociais e a função física do indivíduo são influenciadas de forma negativa pelas dificuldades de reintegração na comunidade (WISKEMANN et al., 2008; PIDALA et al., 2010).

Após o tratamento, os pacientes geralmente aumentam a quantidade de exercício físico, mas não com a intensidade e frequência para do nível pré-tratamento. Conseqüentemente, fraqueza muscular e disfunção cardiorrespiratória podem se desenvolver (DANAHER et al., 2006). Para evitar a fadiga relacionada ao câncer, os pacientes eram aconselhados a descansar, minimizar o esforço físico intenso e diminuir a atividade diária para evitar desconforto (DIMEO et al., 2008;

LUCIA et al., 2003). No entanto, essas recomendações podem ter efeitos paradoxais, porque a inatividade não retornará o paciente ao seu nível anterior de funcionamento (TOPP et al., 2002).

Nos últimos anos, é evidente o papel promissor dos programas de exercícios físicos como terapia adjuvante não farmacológica para pacientes com câncer. Esses pacientes podem se beneficiar em termos de melhores níveis de condicionamento físico, atividade física e qualidade de vida, enquanto combatem os sintomas relacionados ao tratamento. Em 1986, o primeiro estudo a examinar os efeitos do exercício em pacientes com leucemia aguda já mostrava os efeitos positivos das medidas de reabilitação tomadas após o TCTH (CUNNINGHAM et al., 1986). Atualmente, intervenções de exercício podem ser implementados antes, durante e após o tratamento do câncer, apesar de uma base de evidências mais firmes de apoio a esses programas ainda é necessária, principalmente relacionado a modalidade e intensidade de exercícios (LIU et al. 2009; WISKEMANN et al., 2008; KNOLS et al., 2005; VELTHUIS et al., 2010).

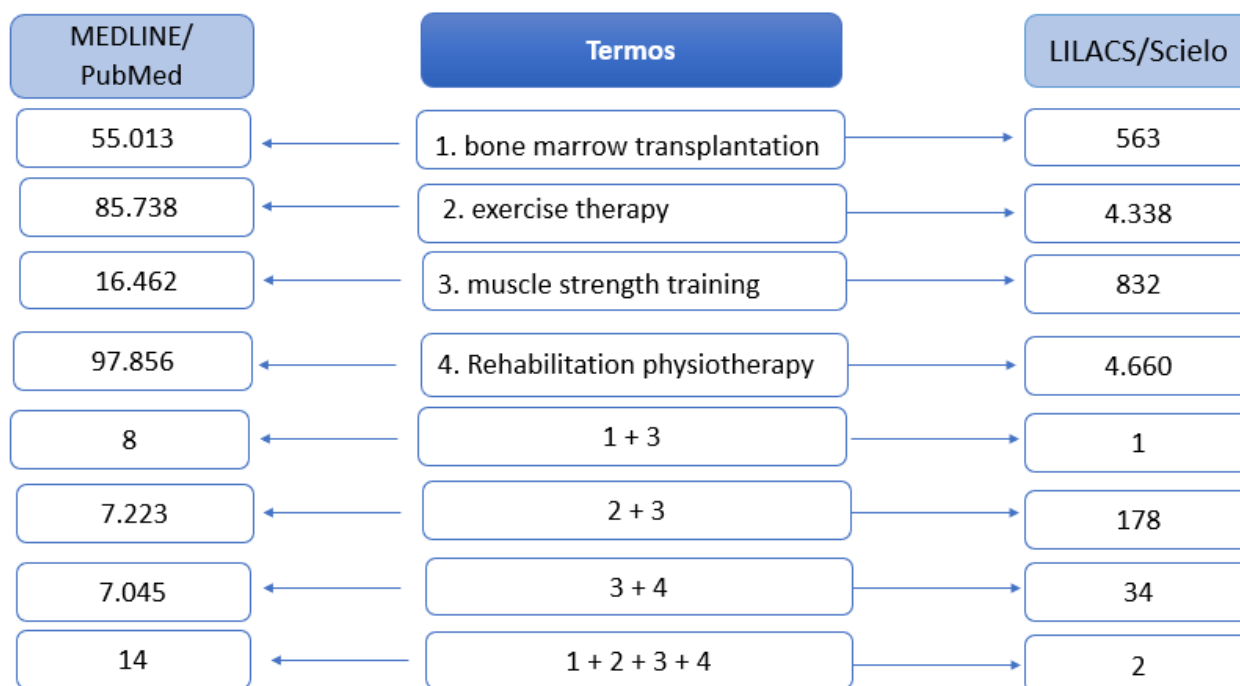
No entanto, nas inúmeras revisões sistemáticas já apresentadas acrescida da vivência clínica, observa-se que as intervenções com exercício foram bem toleradas e seguras para pacientes submetidos a um TCTH. Parece que iniciar a intervenção do exercício antes ou logo após o transplante é benéfico, porque é mostrada uma tendência positiva. Assim, o exercício físico no treinamento aeróbico ou de resistência é viável e benéfico em pacientes submetidos a um TCTH. O exercício como suporte adicional ao tratamento, sendo está uma terapia adjuvante, para pacientes submetidos a um TCTH é necessário, mas a fórmula ideal do programa de exercícios ainda é objeto de investigação (INGE et al., 2012).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A presente revisão de literatura esteve focada nos aspectos relacionados ao transplante de células tronco hematopoiéticas, a reabilitação física por meio de programa de exercícios de força muscular e atividades funcionais. A estratégia de busca envolveu as bases de dados: MEDLINE / Pubmed e LILACS/SciELO, no período de 2000 a 2019, com filtro de busca para adultos. Foram realizadas buscas através dos descritores “bone marrow transplantation”, “exercise therapy”, “muscle strength training” e “Rehabilitation physiotherapy” e seus sinônimos (entry terms), as combinações apresentam-se na Figura 1

Figura 1. Estratégia de busca de referências



Fonte: Elaborado pela autora (2019)

2.2 DOENÇA HEMATOLÓGICA MALIGNA

2.2.1 *Epidemiologia*

A incidência do câncer cresce anualmente em todo o mundo, sendo que se constitui como a segunda causa de morte por doenças no Brasil, conforme o Sistema de Informação sobre Mortalidade (CIPOLAT, PEREIRA, FERREIRA, 2011).

A estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o biênio 2018/2019 aponta a ocorrência de cerca de 600 mil novos casos, para cada ano, de câncer no país, excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 170 mil casos novos), ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer (INCA, 2017/2018).

Para o Brasil, estimam-se 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.530 em mulheres para o biênio 2018/2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,75 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres. Na análise por região e microrregião, a estimativa mostra que a região Sul, apresentam-se na décima posição para homens e a nona posição para mulheres, no que se refere a incidência de leucemias (INCA, 2017/2018).

As hemopatias malignas têm todas como resultado o acúmulo de células maduras (doença de evolução geralmente lenta, “crônica”) ou imaturas (doenças de evolução geralmente rápida, “aguda”) que escapam da regulação normal. Geralmente, as células malignas aumentam em número porque elas morrem mais lentamente do que as células normais ou porque elas se reproduzem de forma idêntica sem maturação (BERNARDI, LÉVY, VARET; et. al., 2000). Essas hemopatias malignas não possuem etiologia definida. É provável que elas resultem mais frequentemente de mutações “favoráveis” à sobrevivência celular surgindo sucessivamente em uma linhagem celular (“clone”). Por tanto, as hemopatias malignas são clonais (BERNARDI, LÉVY, VARET; et. al., 2000).

2.2.2 Leucemia

A leucemia é uma neoplasia maligna hematológica, caracterizada por uma proliferação anormal e descontrolada de células leucocitárias na medula óssea, ocasionando um acúmulo de células anormais no sangue circulante, as quais vêm a substituir as células sanguíneas normais (FORONES, 2005; HOFFBRAND, MOSS PETTT, 2008). Pollock e cols., 2006, conceituam leucemia como resultado de um evento genético, ou uma série de eventos genéticos, em um precursor hematopoiético que faz com que a célula afetada e sua descendência deixem de proliferar e se diferenciar normalmente.

Essas células anormais causam sintomas por (a) insuficiência da medula óssea (anemia, neutropenia e trombocitopenia) e (b) infiltração nos órgãos (fígado, baços linfonodos, meninges, cérebro, pele, testículos e dor óssea) (HOFFBRAND, MOSS PETTT, 2008).

As leucemias são classificadas, de modo geral, de acordo com o tipo de célula presente (isto é, células mielóide ou linfóide) e segundo sua agressividade clínica (APPELBAUM, apud POLLOCK et.al. 2006)

No caso das leucemias agudas, o evento maligno ocorre num precursor hematopoiético muito inicial. Geralmente são doenças agressivas nas quais a transformação maligna ocorre em células-tronco da hematopoese ou em progenitores primitivos. A leucemia aguda é definida pela presença de mais de 20% de blastos no sangue ou na medula óssea (HOFFBRAND, MOSS PETTT, 2008).

As células alteradas da leucemia aguda (ou seja, células imaturas) continuam a se proliferar, mas não se diferenciam; o que resulta no rápido acúmulo de células mielóides (na leucemia mielóide aguda) ou linfóides (na leucemia linfóide aguda) imaturas na medula.

Essas células substituem a medula óssea normal, resultando na redução da produção normal de hemácias, leucócitos e plaquetas, originando às manifestações comuns da leucemia aguda, incluindo: (a) fraqueza e cansaço, decorrentes da anemia; (b) febre; (c) infecções pela neutropenia e (d) sangramento mucoso em razão da trombocitopenia.

Outros sintomas associados também são observados, como: dor óssea, hiperuricemia, úlceras esofágicas, infecções pulmonares e sinusites inexplicadas (POLLOCK et.al. 2006; FAILACE, 2003; FORONES et al., 2005; GUYTON, 2006; FIGUEIREDO, KERBAUY, LOURENÇA, 2011).

Dessa forma, quanto mais indiferenciada a célula, mais aguda é a leucemia e, caso não tratada, causa insuficiência hematopoiética progressiva, levando à morte em alguns meses. (POLLOCK et.al. 2006; FAILACE, 2003; FORONES et al., 2005; GUYTON, 2006).

2.2.3 Tratamento da Leucemia Aguda

Por ser uma doença rapidamente progressiva, a leucemia aguda deve ter um tratamento antileucêmico específico, iniciado de maneira mais precoce possível. Nesta situação, o principal objetivo do tratamento é induzir a remissão completa, ou seja, atingir <5% de blastos na medula óssea, e restaurar a hematopoese normal (BRASIL, 2009c; POLLOCK et.al. 2006; LAKS, LONGHI, 2003; CIPOLAT, PEREIRA, FERREIRA, 2011).

Entre os métodos de tratamento comumente aplicados estão: a radioterapia, o transplante de medula óssea ou transplante de célula-tronco hematopoiéticas; e o mais utilizado, a quimioterapia.

A quimioterapia, como forma de tratamento das neoplasias, consiste na utilização de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, para moderar ou aliviar o processo de câncer e impedir a capacidade reprodutiva das células malignas, resultando na morte do tumor (TECKLIN, 2002 apud CIPOLAT e cols., 2010).

Independentemente do tipo de leucemia, a literatura sugere que o tratamento seja dividido estrategicamente em quatro componentes: indução, consolidação, manutenção e profilaxia do SNC. Essa fase de indução tem a finalidade de erradicar todas as células malignas do corpo, através da combinação de 3 ou 4 drogas, como: vincristina, prednisona, ciclofosfamida ou L-asparaginase e antraciclina (daunorrubicina ou idarrubicina) com citarabina (como exemplo, Protocolo 7+3), administrados em ciclo de 4 a 6 semanas (FAILACE, 2003; POLLOCK et.al.,2006; LAKS, LONGHI, 2003; FIGUEIREDO, KERBAUY, LOURENÇA, 2011).

De acordo com a literatura, outros protocolos de indução são utilizados para o tratamento da leucemia, como: Hyper CVAD e BFM 95, para o restabelecimento da hematopoese normal. O protocolo Hyper CVAD é composto por ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona alternando com metotrexate e citarabina; e o protocolo BFM 95, corresponde a combinação de cinco drogas quimioterápicas: prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparaginase e metotrexate na fase A. Na fase B, ocorre a combinação de quatro drogas: mescaptopurina, ciclofosfamida, citarabina e metotrexate (FAILACE, 2003; APPELBAUM, apud POLLOCK et.al.,2006; LAKS, LONGHI, 2003).

Uma vez atingida a remissão completa, inicia-se a fase de consolidação com um ou dois ciclos, cujo objetivo é reduzir a doença residual mínima (presença de células leucêmicas na medula óssea) e ajustar a intensidade do tratamento conforme a estratificação do risco de recidiva. Nesta fase, se não houver administração de terapia/quimioterapia após a indução, a remissão terá curta duração e a maioria dos pacientes sofrerá recidiva em até 6 meses. A fase consolidação é considerada o período em que ocorre o desaparecimento aparente dos sintomas e das células anormais na medula óssea. (POLLOCK et.al. 2006; FIGUEIREDO, KERBAUY, LOURENÇA, 2011).

E a fase de manutenção, em geral de longa duração, abrange a continuação do tratamento, para que não haja remissão da doença em função do número expressivo de células indetectáveis que podem persistir e proliferar-se. Nesta etapa do tratamento, normalmente se utiliza drogas quimioterápicas, como: 6-mercaptopurina e metotrexate. Ainda não se determinou com precisão a intensidade e a duração ideal da terapia de manutenção. (LOPES, 2009; LAKS, LONGHI, 2003).

2.2.4 Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma terapia bem fundamentada para o tratamento de doenças hematopoiéticas malignas e não malignas resistentes ao tratamento convencional, proporcionando bons resultados clínicos e uma expectativa de vida mais longa (WISKEMANN,2011; MELLO,2003). O procedimento consiste de um regime do condicionamento de altas doses de quimioterapia (fase da aplasia), muitas vezes em combinação com irradiação total do

corpo, seguida de infusão de células-tronco colhidas da medula óssea de um doador ou sangue periférico (HACKER, 2011; GRATWOHL, 2002).

Durante a aplasia ou grave neutropenia, os pacientes estão isolados e não são autorizados a sair de seus quartos. Isto normalmente leva a imobilidade, resultando em atrofia e fraqueza muscular, perda do desempenho físico, elevado nível de fadiga, caquexia, pneumonia, doença do enxerto-versus-hospedeiro (DECH), diminuição da aptidão cardiorrespiratória, deterioração da condição psicológica e piora da qualidade de vida. A toxicidade relacionada às altas doses de quimioterapia, facilitam o desenvolvimento de infecções e DECH (BARTSCH, 2000; BAUMANN, 2010; JARDEN, 2005; WISKEMANN, 2011). Essas complicações agudas estão relacionadas ao tratamento podendo ser altamente debilitantes, além de limitar a reintegração das atividades de vida diária (WISKEMANN, 2011).

A literatura relata que a perda contínua de força ou a dificuldade de recuperar força muscular após o transplante afeta a capacidade de realizar tarefas diárias (HAYES, 2004). Assim, revisões recentes propõem que o exercício físico constitua uma potente e promissora forma de intervenção, com objetivo de diminuir os efeitos colaterais do tratamento. Além disso, parece ter uma influência benéfica na qualidade de vida dos pacientes durante e depois do TMO (WISKEMANN, 2008).

Apesar da gravidade deste problema, a investigação sobre a força muscular e o TMO é pouco estudada. Na literatura há relatos sugerindo que programas de exercícios podem melhorar o desempenho físico em pacientes submetidos ao TMO, mas poucos estudos têm avaliado outros parâmetros e não abordaram diretamente força muscular (MELLO, 2003).

Os efeitos benéficos do exercício sobre a saúde física e psicológica têm sido bem estabelecidos em oncologia, e incluindo aumento da atividade física, diminuição dos sintomas, capacidade funcional aprimorada e melhora qualidade de vida (COURNEYA, 1999; STEVINSON, 2004).

2.2.5 Fisioterapia

2.2.5.1 Após quimioterapia mieloablativa

Durante o período do tratamento das doenças oncohematológicas, algumas alterações cinético-funcionais são observadas, conforme estudo de Effgen (2005): que identificou diminuição da amplitude dos movimentos ativos e passivos, além da redução da força muscular, limitação da mobilidade funcional e descondicionamento físico (CIPOLAT et. al., 2011).

Assim, conforme esclarece o Instituto Nacional do Câncer - INCA (BRASIL, 2014b), a fisioterapia aplicada à oncologia objetiva preservar, manter e restaurar a integridade cinético-funcional de órgãos e sistemas do paciente oncológico, bem como prevenir os distúrbios causados pelo tratamento da doença. Marcucci (2005) descreve que o benefício da fisioterapia nestes pacientes encontra-se no alívio dos sintomas, oportunizando a independência funcional.

De acordo com Dimeo (2000), a prática de atividade física pode melhorar o desempenho físico, emocional e a qualidade de vida do paciente com leucemia, durante e após o tratamento de quimioterapia. Tais considerações estão em consonância com outros autores, como, MAECHESE, 2004, e MOYER, 2009, apud CIPOLAT et. al., 2011, que utilizaram exercícios aeróbicos, alongamentos, fortalecimento muscular, exercícios respiratórios, treino funcional (atividades de vida diária) e relaxamento.

Os mesmos autores citados acima, juntamente com CHANG, 2008; obtiveram resultados positivos ao desenvolver um programa de caminhada diária pelos corredores do hospital, por 12 minutos. Conforme os autores, exercícios aeróbicos; alongamento; fortalecimento muscular e orientações posturais, têm o objetivo de prevenir algias musculares decorrentes da imobilização.

Artigos publicados nos últimos anos, descrevem a utilização dos exercícios de resistência nas suas intervenções (HACKER et al, 2011; WISKEMANN et al, 2011; SHELTON et al and KNOLS et al, 2011), com protocolos de variam de treino com pesos livres ou faixas elásticas, 3 vezes por semana (WEHRLE et al, 2018; REXER et al, 2016) até protocolos mistos de resistência aeróbico, de intensidade moderada (HAYES et al, 2004).

No entanto, na prática clínica é evidenciada uma dificuldade na execução desse tipo de programa, intensidade moderada, devido as repercussões físicas do descondicionamento físico, diminuição de força muscular (WISKWMANN et al, 2014), fadiga (HAYES et al, 2004), principalmente na fase aguda do tratamento (pós quimioterapia e/ou após enxertia de medula).

Moraes e cols,2014, descreveram no seu trabalho de revisão, artigos com procedimento metodológico que apresentavam como intervenção em seus grupos o treinamento concorrente, ou seja, treinamento aeróbico combinado com o treinamento de força. Ademais, outros autores acrescentaram ao treinamento concorrente o treino de flexibilidade (KLEPIN, 2011; ALIBHAI,2012).

Embasando os resultados encontrados por Klepin (2011) e Alibhai (2012), outros pesquisadores testaram o treinamento concorrente e evidenciaram melhora ou manutenção dos níveis de fadiga e aumento da capacidade funcional geral dos pacientes; especificamente, melhora da resistência cardiorrespiratória, manutenção dos níveis de força e melhora no desempenho físico geral (BATTAGLINI, 2009; COLEMAN, 2003; WISKEMANN, 2008; apud MORAES e cols.,2014).

Esses mesmos autores também discutiram sobre a associação do treinamento concorrente com os alongamentos, e evidenciaram redução de sintomas como fadiga, depressão e ansiedade, proporcionando qualidade de vida e independência funcional.

Por tanto, os estudos apresentados apontaram a viabilidade do recrutamento de pacientes adultos internados, que receberam quimioterapia de indução, para uma intervenção com exercícios. E Klepin et.al (2011) apresentou uma adesão de 70,8%, dos participantes de seu estudo, para realizar o protocolo de exercícios.

Em relação à cinesioterapia respiratória, os pesquisadores citaram o uso de incentivadores respiratórios e técnicas de expansão pulmonar, promovendo maior contração dos músculos intercostais e do diafragma, e estimulando um maior esforço inspiratório (CIPOLAT et. al., 2011).

Alguns parâmetros fisiológicos devem ser cuidados a fim de promover o bem-estar aos pacientes com leucemia, sendo responsabilidade do fisioterapeuta analisar e considerar a hemoglobina, o hematócrito e a contagem de plaquetas antes de iniciar qualquer terapêutica.

Os autores descrevem como seguro para a intervenção fisioterapêutica os seguintes valores: (a) Plaquetas entre 15.000 e 30.000 u/L, pode ser realizado

exercícios ativos, sem resistência; Plaquetas acima de 30.000 u/L pode fazer exercícios ativos moderados, sem resistência e acima de 50.000 u/L ativos com resistência. (b) Hemoglobina abaixo de 8 g/dl pode ser realizado exercício passivo e/ou rotinas de vida diária; Hemoglobina entre 8 g/dl a 10 g/dl é indicado exercício aeróbico leve, por exemplo caminhada (Anders et. al., 2000; FORONES, 2005).

No entanto, no estudo de ELTER et al, 2009, os autores descrevem que os pacientes que apresentassem contagem de plaquetas < a 20.000 μ l, sem qualquer sinal de hemorragia (sangramento do nariz, hematomas, petéquias), prosseguiram com o programa de exercícios moderado. No entanto, valores de plaquetas < a 10.000 / μ l ou hemoglobina < 8 g / dl receberam sangue transfusão de plaquetas antes do treinamento.

2.2.5.2 Fisioterapia após Transplante de células tronco hematopoiéticas

A associação entre exercício, melhoria da saúde física e psicológica tem sido bem estabelecida em oncologia (COURNEYA et al. 1999; STEVINSON et al. 2004). No entanto, ainda há dúvidas a respeito do tipo de exercício que pode ser considerado mais eficaz no processo de reabilitação do paciente oncológico (HACKER et.al, 2011). O progresso da medicina nos últimos anos relacionado ao transplante exige novos modelos de reabilitação. Atualmente, a reabilitação no paciente transplantado de medula óssea está focada na fase pós transplante (BAUMANN e cols., 2010).

Hacker et.al (2011) recrutaram 19 pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiética (TCTH) alogênico ou autólogo, randomizando-os em dois grupos: grupo intervenção (GI 9 indivíduos) e o grupo controle (GC 10 indivíduos), com objetivo de examinar os efeitos de um treinamento de força versus atividades habituais (HACKER et.al, 2011). O GI realizou treinamento de força com carga progressiva para membros superiores, inferiores e musculatura abdominal. O treino iniciou imediatamente após a alta hospitalar com frequência de 3 vezes por semana. Durante o período de hospitalização, os pacientes de ambos os grupos receberam apenas instruções sobre exercícios. O GC recebeu somente as orientações médicas para o período pós alta hospitalar. Os resultados do estudo demonstraram potencial

efeito positivo do treino de força muscular no GI seis semanas após a alta hospitalar (HACKER et.al, 2011).

Knols et.al. (2011) analisaram o efeito de um programa de exercícios por 12 semanas após TCTH imediato. O grupo intervenção foi submetido a um protocolo de exercícios composto por atividades aeróbicas (bicicleta ergométrica), exercícios de resistência para membros superiores (MsSs) e membros inferiores (Msls), com uma frequência de 2 vezes por semana. Não houve randomização entre paciente de TCTH autólogo ou alogênico. Houve melhora da FM e capacidade funcional no GI.

Mello et.al. (2003) avaliou apenas pacientes do TCTH alogênico, com uma amostra de 9 indivíduos no GI que realizaram um protocolo de exercícios ativos de MsSs e Msls associado ao treino aeróbico, 5 vezes por semana, durante 6 semanas pós TCTH. O GC (9 pacientes) recebeu cuidados habituais. O GC e GI não apresentaram diferença em relação a FM no período pré transplante. Os dois grupos apresentaram diminuição da FM na fase pós-TCTH imediata. Após 6 semanas do transplante, o GI obteve significativa melhora nos percentuais de força muscular, principalmente para flexores de quadril dominante. Esses resultados confirmam as recomendações das diretrizes, que a intervenção com base em exercícios deve ser realizada após a infusão de células tronco do doador.

Hayes et.al. (2004) avaliaram os efeitos de um programa de intervenção misto (exercício resistido de MsSs e Msls associado a treino aeróbico), em pacientes que participaram de um programa de alongamentos supervisionado. A intervenção teve início imediatamente após TCTH e continuou por 3 meses, com frequência de 3 vezes por semana. Os autores concluíram que o GI foi capaz de atingir, de forma significativa, níveis maiores de pico de força muscular em MsSs e Msls. Além disso, os autores analisaram se os resultados de força muscular obtida pelo GI eram de magnitude suficiente para permitir a participação em atividades diárias normais e sem fadiga. Um valor de equivalente metabólico da tarefa (MET) de 5 era necessário para realização das tarefas diárias (DIMEO et al., 1996). Apenas 40% das pacientes do GC não conseguiram alcançar o valor mínimo de MET. Recentemente, o exercício tem sido proposto como uma forma de terapia adjuvante não-farmacológica, para combater sintomas fisiológicos e psicológicos do transplante (WISKEMANN et al., 2008). É relatado que existe uma diminuição nos níveis de pratica de exercícios em pacientes submetidos ao transplante, sugerindo a necessidade de uma intervenção

estruturada para estimular a prática de atividade física nessa população (JADEN et al., 2009).

Existem poucos estudos randomizados e controlados que demonstram os efeitos da atividade física durante o período de realização do transplante. Nesta revisão, apenas 4 artigos relataram os efeitos do programa de exercícios em pacientes submetidos ao TCTH durante a fase de condicionamento (pré TCTH) e do período imediato após transplante (BAUMANN e cols., 2010).

O primeiro estudo publicado foi de Jarden et.al. (2007), que avaliou a viabilidade, segurança e benefícios de um protocolo de exercício executado por 14 pacientes submetidos ao TCTH alogênico (GI com 6 indivíduos e GC 8), que iniciou no primeiro dia da admissão hospitalar até a alta (4 a 6 semanas), 5 vezes por semanas (atividade de relaxamento 2x e treino de resistência 3x). O GI executava um programa de exercícios supervisionado composto por treino de bicicleta estacionária, exercícios dinâmicos e resistidos de MsSs e MsIs, alongamento, relaxamento e psicoeducação. O GC recebia atendimento padrão do departamento de fisioterapia, de 2 a 3 dias por semana. Apesar do pequeno tamanho da amostra, os autores encontraram uma diferença estatística para o GI quanto a FM em três dos quatro grupos musculares (musculatura peitoral, extensores de MsIs e isometria de flexores de joelho). Essa intervenção mostrou-se segura e bem tolerada pelos pacientes.

Em 2009, os mesmos autores, realizaram um novo estudo, similar ao anterior, com o protocolo de exercício aeróbico, exercícios resistidos, relaxamento, alongamento e psicoeducação. No entanto com um número amostral maior, sendo 21 pacientes no GI e 21 no GC. Os resultados obtidos revelaram um efeito significativo a favor do GI para força da musculatura do peitoral, extensão da perna, isometria de flexores do cotovelo direito e extensores do joelho direito (JADEN et al., 2009).

Baumann et al. publicaram dois artigos similares (2007 e 2011). O primeiro estudo envolveu 47 pacientes e o segundo 64 divididos em GC e GI. Os autores avaliaram a FM de pacientes submetidos ao TCTH alogênico com protocolo de exercícios compostos por exercício aeróbico, exercício de força e atividades de vida diária. Os dois estudos realizaram o protocolo de exercício durante o período de condicionamento (pré TCTH) e logo após o enxerto (TCTH) até a alta, porém durante o período de aplasia, os pacientes não realizaram atividade física. O GC realizava mobilização ativa, treino de coordenação, alongamento e massagem. Os resultados

encontrados foram similares, ambos os estudos apresentaram diminuição de FM ao longo do tempo de internação e nos pós TCTH imediato, no entanto a diminuição do GI não foi estatisticamente significativa enquanto do GC foi encontrado significância. No pré-teste, o desempenho de força foi ligeiramente mais elevado para o GI do que GC (BAUMANN e cols., 2011). Em concordância, o estudo de Baumann et al. (2010) revelou que ambos os grupos tiveram declínio da FM durante a internação, mas a redução foi maior no GC. Na alta, o GI teve aumento de 13% de FM em relação ao GC.

A maioria dos estudos têm se concentrado em protocolo de exercícios no período pós transplante autólogo (JADEN et al., 2007). De modo particular, sabe-se que as intervenções terapêuticas necessárias na fase pré-TCTH, tais como a quimioterapia e radioterapia, também afetam células de tecidos saudáveis, o que resulta no desenvolvimento de diversos efeitos deletérios ao organismo do paciente, em função da citotoxicidade (BAUMANN et al., 2011; SEIXAS et al., 2010). Portanto, a inclusão em um programa de reabilitação nesta fase é importante, pois muitos pacientes apresentam prejuízos fisiológicos e psicológicos neste período que antecede ao TCTH (WISKEMANN et al., 2008). No entanto, em nossa revisão, apenas 1 estudo incluiu a intervenção terapêutica na fase pré-transplante.

Com base nisso, Wiskemann et al. (2011), investigaram os efeitos do exercício físico em pacientes submetidos ao transplante alogênico iniciando antes do TCTH. Os autores randomizaram 80 pacientes, sendo 40 no GI e 40 GC, para um programa de exercícios que teve início antes da admissão hospitalar (1 a 4 semanas), continuou durante o período de hospitalização e seguiu de 6 a 8 semanas após a alta hospitalar.

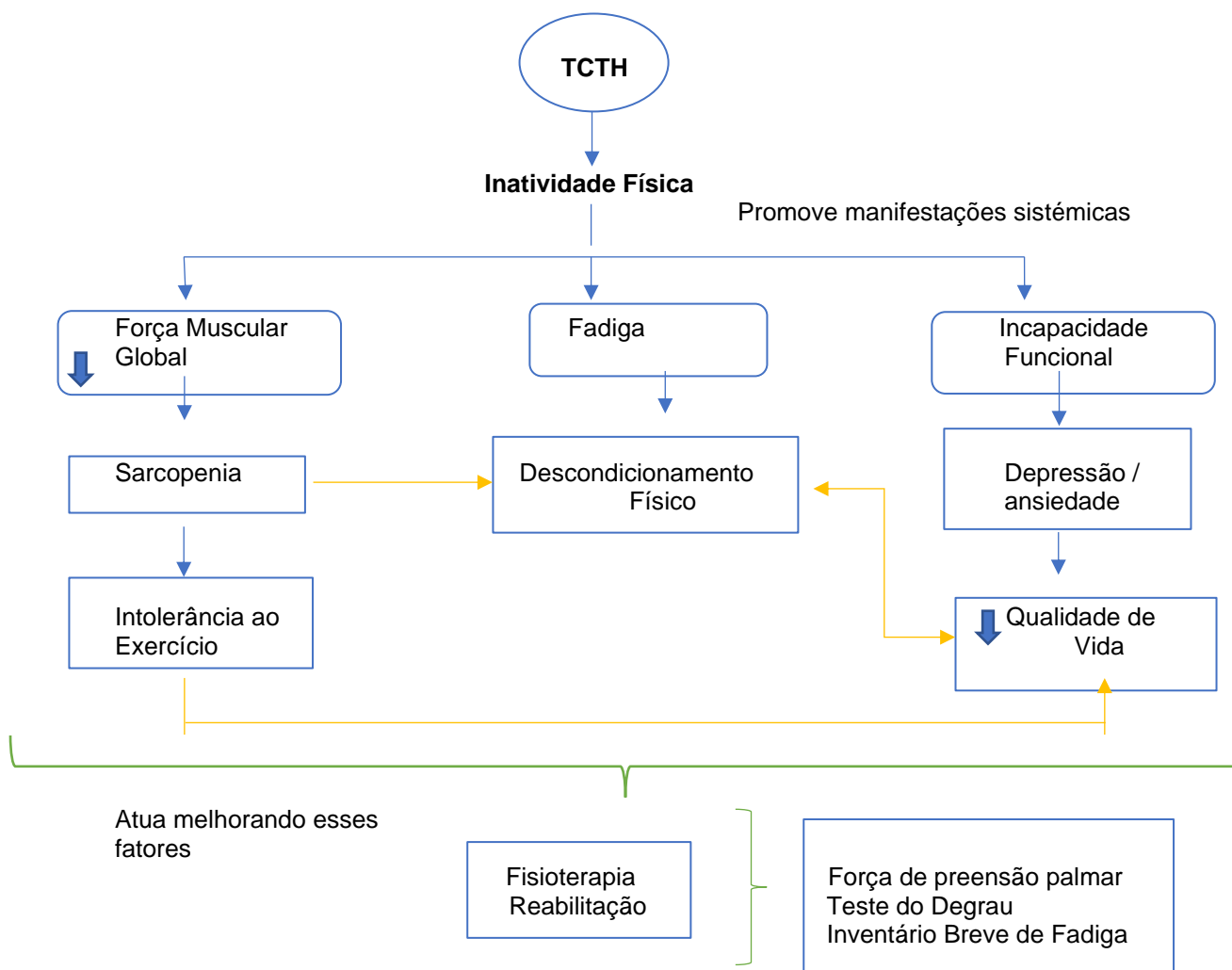
A intervenção ambulatorial foi realizada de forma autodirigida, no domicílio, conforme as orientações recebidas pelos profissionais da pesquisa, enquanto que no período da internação foi supervisionada. A intervenção acontecia através da realização de um protocolo misto, que incluía períodos de aquecimento e desaquecimento (atividade aeróbica leve), treino de força muscular com exercícios resistidos para MIs e MsSs, exercícios realizados na cama e alongamentos. A frequência deste protocolo era de 2 a 3 vezes por semana na fase ambulatorial e 7 vezes por semana durante internação. Para o GC, na fase ambulatorial, os pacientes receberam um contador de passos para gravar suas atividades, e na fase hospitalar, a fisioterapia era oferecida até 3 vezes por semana.

Os resultados apresentados neste estudo relatam que a intervenção melhorou significativamente a resistência dos MIs quando relacionada ao início do estudo no GC. Ambos os grupos tiveram declínio da FM durante o período de hospitalização, mas a redução foi maior no GC. O que demonstra uma influência positiva do exercício na fase ambulatorial pré-transplante.

3. MARCO CONCEITUAL

A figura abaixo contextualiza o cenário do TCTH e os principais fatores envolvidos na evolução pós tratamento. Conforme demonstrado, a inatividade física promove manifestações sistêmicas como a sarcopenia, a fadiga, incapacidade funcional. No paciente pós TCTH, sarcopenia apresentam uma relação de causa-efeito que ocasiona esta paciente incapacidade funcional e redução da qualidade de vida. A reabilitação surge como estratégia terapêutica no tratamento destes pacientes e promovendo uma melhora na capacidade funcional, na qualidade de vida, diminuindo a inatividade física e melhorando aspectos emocionais e consequentemente aumento na qualidade de vida.

Figura 2 – Marco conceitual do trabalho



Fonte: Elaborado pela autora (2019)

4. JUSTIFICATIVA

Observa-se que existe uma resistência por meio de pacientes e profissionais de saúde na inserção da fisioterapia durante tratamento de quimioterapia mieloablativa e na intervenção na fase de aplasia medular pós transplante de células tronco hematopoiética, no entanto, alguns estudos têm demonstrado que o treinamento físico, através da intervenção de fisioterapia, pode ser benéfico para pacientes com câncer.

A orientação de repouso pode ser necessária em alguns momentos, mas não deve ser mantida durante toda a evolução do tratamento oncológico, ou a fadiga será perpetuada e agravada em seus sintomas. Segundo Moraes (2014), o repouso prolongado pode maximizar o catabolismo muscular, diminuir o tônus e o desenvolvimento físico; e, conseqüentemente, impactar na qualidade de vida e na independência funcional.

Não foi encontrado na literatura relatos/ artigos que manifestem a existência de diferenças entre exercícios convencionais e exercícios funcionais (que se assemelham com as atividades de vida diária) em pacientes oncológicos. Assim como, não há um protocolo de exercícios funcionais validado por fisioterapeuta que possa ser utilizado em paciente oncológicos afim de restaurar força muscular e minimizar a fadiga durante o período de internação hospitalar.

Sendo assim, é necessário estudar novos protocolos de exercícios a essa população, da mesma forma que, estabelecer intensidade e tipos de exercícios adequado para cada fase da reabilitação.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Primário

O objetivo do presente estudo foi mensurar o efeito de um programa de exercícios físicos sobre a capacidade funcional, força muscular e fadiga, em paciente com diagnóstico de leucemia aguda em tratamento de quimioterapia mieloablativa e pós transplante de células tronco hematopoiética.

5.2 Objetivos secundários

- Verificar a efetividade de um protocolo de exercícios em pacientes com administração de altas doses de quimioterapia.
- Verificar a efetividade de um protocolo de exercícios em pacientes na fase de aplasia medular após transplante de células hematopoiéticas

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALIBHAI, A.M.H.; NEILL, S.; SCHLOMBS, K.F. *A pilot phase II RCT of a home base exercise intervention for survivors of AML*. Support Care Cancer, vol. 2, n. 2: p. 881:889, 2014

BARTSCH, HH; MUMM A; DELLBRUCK, H. *Rehabilitation von Patienten nach allogener hämatologischer Stammzelltransplantation*. Onkologie. 2000; 6: 44–51.

BATTAGLINI, C. L.; HACKNEY, C.; GARCIA, R; et al.. *The effects of an Exercise Program in Leukemia Patients*. Integrative Cancer Therapies, Estados Unidos, vol. 8, n. 2, p. 130-138, 2009.

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

BERNARD, J.; LEVY, et al. *Hematologia*. RJ: MEDSI, 2000.

BEZERRA, K. B et al. *Qualidade de vida de mulheres tratadas de câncer de mama em uma cidade do nordeste do Brasil*. In: Ciência & Saúde Coletiva, v.18, n.7, p.1933-1941, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Leucemia aguda*. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/>>. Acesso em: 10 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Fisioterapia*. Rio de Janeiro: INCA, 2014b. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 15. Out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2016. 43.

CELLA, D. The FACT anemia Scale. *A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue*. Semin. Hematol. 1997;34 (3).

CIPOLATIS, S.; PEREIRA, B.B.; FERREIRA, F.V. *Fisioterapia em Pacientes com Leucemia: Revisão Sistemática*. Revista Brasileira de Cancerologia, Santa Maria/RS, vol. 57, n. 2, p. 229-236, 2011.

CIPOLAT, S.; PEREIRA, B.B.; FERREIRA, F.V. *A influência da fisioterapia nos parâmetros respiratórios e na dispnéia em crianças e adolescentes com leucemia*. IN: 3º Jornada Interdisciplinar em Saúde. Santa Maria, RS, 2010.

CHANG, P.H; et al. *Effects of a walking intervention on fatigue-related experiences of hospitalized acute myelogenous leukemia patients under going chemotherapy*: a

randomized controlled trial. *Journal Pain Symptom Manage*, vol. 35, n. 5, p. 524-534, 2008.

COPELAN EA. Hematopoietic stem-cell mtransplantation. *N Engl J Med*. 2006;354: 1813–1826.

COURNEYA, KS; FRIEDENREICH, C.M. *Physical exercise and quality of life following cancer diagnosis: a literature review*. *Ann Behav Med*. Spring.1999; 21(2):171–179.

CUNNINGHAM BA, MORRIS G, CHENEY CL, et al. Effects of resistive exercise on skeletal muscle in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10: 558–563.

DANAHER EH, FERRANS C, VERLEN E, et al. Fatigue and physical activity in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum*. 2006;33:614–624.

DIMEO, F. *Exercise for câncer patients: a new challenge in sports medicine*. *British Journal of Sports Medicine*, vol. 34, n. 3, 2000.

DIMEO F, SCHWARTZ W, FIETZ T, et al. Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2003;11:623–628.

DOHLE GR. Male infertility in câncer patients: review of the literature. *Int J Urol*. 2010;17:327–331.

ELTER T, STIPANOV M, HEUSER E, et al. Is physical exercise possible in patients with critical cytopenia undergoing intensive chemotherapy for acute leukaemia or aggressive lymphoma? *Int J Hematol*. 2009; 90:199–204.

FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127: 2893–2917.

FIGUEIREDO, M.S.; KERBAUY, J.; LOURENÇA, D. *Guia de Hematologia*. SP: Manole, 2011.

FORONES, N. M.; et al. *Guia de oncologia*. São Paulo: Manole, 2005.

GRATWOHL, et al. A. *Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe*. *Blood*. 2002; 100: 2374–2386.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. *Tratado de fisiologia médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 44

HACKER, E.D; et al. *Strength Training Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *Cancer Nurs*. 2011 ; 34(3): 238–249.

HASKELL, W.L; et al. *Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association*. Med Sci Sports Exerc. 2007; 39(8):1423–1434.

HAYES, S.C; DAVIES, P.S; PARKER, T. W. *Role of a mixed type, moderate intensity exercise programme after peripheral blood stem cell transplantation*. Br J Sports Med 2004; 38:304–309.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P.A.H.; PETTIT, J.E. *Fundamentos em Hematologia*. Tradução Renato Failace – 5. ed. - Porto Alegre: Artmed, 2008.

INGE E.P.M, HANS T, POTTING CA, BLJJLEVENS NMA, et al. Physical Exercise for Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials, *Physical Therapy*, Volume 93, Issue 4, 1 April 2013, Pages 514–528

JARDEN, M.; BAADSGAARD, M.T; HOVGAARD, D.J; 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 Transplantation (2009) 43, 725–737.

KLEPIN, H. D.; DANHAUER, S. C.; TOOZE, J. A. *Exercise for older adult in patients with acute myelogenous leukemia: a pilot study*. Journal of Geriatric Oncology, Estados Unidos, vol. 2, n. 1, p. 11-17, 2011.

KNOLS R, AARONSON NK, UEBELHART D, et al. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:3830– 3842.

LAKS, D; LONGHI, F.; BERNARDES, W.; GARCIA, P.C.R. *Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique*. Jornal de Pediatria - Vol. 79, Nº2, 2003. RJ, p. 149-58.

LIU RD, CHINAPAW MJ, HUIJGENS PC, et al. Physical exercise interventions in haematological cancer patients, feasible to conduct but effectiveness to be established: a systematic literature review. *Cancer Treat Rev*. 2009;35:185–192.

LUCIA A, EARNEST C, PEREZ. Cancer related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol*. 2003;4: 616–625.

LITTBRAND, H; ROSENDAHL, E; GUSTAFSON, Y; et al. *A High-Intensity Functional Weight- Bearing Exercise Program for Older People Dependent in Activities of Daily Living and Living in Residential Care Facilities: Evaluation of the Applicability With Focus on Cognitive Function*. Physical Therapy, v. 86, n. 4, 2006.

LOPES, Antônio Carlos. *Tratado de clínica médica*. 2. ed. São Paulo: Rocca, 2009. 45

MARCUCCI, Fernando Cesar Iwamoto. *O papel da fisioterapia nos cuidados paliativos a pacientes com câncer*. Rev. Brasileira de Cancerologia, v. 51, n. 1, p. 67-77, 2005.

MARIM, A. A. *Fisioterapia oncológica*. São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://www.prevencaodecancer.com.br/fisioterapia-oncologica.html>>. Acesso em: 15 out. 2017.

MELLO, M; TANAKA, C; DULLEY, F.L. *Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplantation. 2003; 32, 723–728.

MENDOZA T.R; et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*, 1999, 85(5):1186-96.

MORAES, A; et al. *A viabilidade da prática de treinamento físico em pacientes com leucemia aguda: uma revisão sistemática*. Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde, Pelotas/RS, v. 19, n. 3, p. 277-285, 2014.

NASCIMENTO, M.F; et al. *Valores de referências de força de preensão manual em ambos os gêneros e diferentes grupos etários. Um estudo de revisão*. EFDesportes.com, Revista Digital, Buenos Aires, 2010.

PIDALA J, ANASETTI C, JIM H. Health-related quality of life following haematopoietic cell transplantation: patient education, evaluation and intervention. *Br J Haematol*. 2010; 148:373–385.

POLLOCK, R.E; COROSHOW, J.H; KHAYAT, D.; NAKAO, A.; O’SULLIVAN, B. *Manual de Oncologia Clínica da União Internacional Contra o Câncer*. Fundação Oncocentro de São Paulo, 8ª edição, São Paulo, 2006.

RIBERTO, M.; et al. *Reprodutibilidade da versão brasileira da Medida de Independência Funcional*. Acta Fisiátrica. São Paulo, vol. 8, n. 1, p. 45-52, 2001.

REXER P, KANPHADE G, MURPHY S. Feasibility of an Exercise Program for Patients With Thrombocytopenia Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Journal of Acute Care Physical Therapy*. 2016;7:55-64. .

RODRIGUES, S.L; VIEGAS, C.A.A; LIMA, T. *Efetividade da Reabilitação Pulmonar como Tratamento Coadjuvante da Doença Pulmonar*. J Bras Pneumol. 2002 Abr;28(2):66-70. 11.

SCHLUSSEL, M.M.; ANJOS, L.A.; KAL, G. *A dinamometria e seu uso na avaliação nutricional*. Revista de Nutrição. São Paulo, vol. 21, n. 2, 2008.

SILVA, C.B. et al. *Comparison of the walked distance in three modalities of six-minute walk test with predictive equations*. ASSOBRAFIR Ciência. 2012 Dez;3(3):19-29.

STEVINSON, C; LAWLOR, D.A.; FOX, K.R. *Exercise interventions for cancer patients: systematic review of controlled trials*. *Cancer Causes Control*. 2004; 15(10):1035–1056.

TOPP R, DITMYER M, KING K, et al. The effect of bed rest and potential of prehabilitation on patients in the intensive care unit. *AACN Clin Issues*. 2002;13:263–276.

VELTHUIS MJ, AGASI – LDENBURG SC, AUFDEMKAMPE G, et al. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010; 22:208–221.

WEHRLE A, KNEIS S, DICKHUTH HH, GOLLHOFER A, Bert H. Endurance and resistance training in patients with acute leukemia undergoing induction chemotherapy—a randomized pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2018; 27: 1071-1079.

WISKEMANN, J.; et al. *Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation*. *Blood*. 2011; 117 (9): 2604-2613.

WISKEMANN J; HUBER, G. *Physical exercise as adjuvante therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(4):321-329.

7. ARTIGO

The effects of an exercise program about neuromuscular parameters in hematologic patients. – pilot

Suélen da Silva de Vargas¹, Andrea Cristina Gobus Becker², Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber^{1,3}

1. Medical Sciences Postgraduation Program, Federal University of Rio Grande do Sul – Medicine School, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.
2. Oncology Rehabilitation Service, Moinhos de Vento Hospital, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Internal Medicine Department, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Corresponding Author

Suélen da Silva de Vargas

suelenv@terra.com.br

Abstract

Objective The effective treatments for hematologic malignancies involve high doses of chemotherapy or total body myeloblastic irradiation, followed by a hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). We examined the exercise effect about neuromuscular parameters in myeloblastic chemotherapy patients and HSCT. **Method** Twelve patients, age between 15 and 70 years-old, hospitalized for chemotherapeutic treatment and/or HSCT transplantation were recruited to execute an isometric and functional exercise protocol, 5 days a week, 20-30 minutes per session, 2 weeks. The evaluation occurs: baseline, acute treatment stage and after intervention, **Results** The muscle strength average was not statistically significant ($p = 0.095$) after intervention; the same way, the average value of the 2 minute step test, did not present statistical significance ($p = 0.155$). The fatigue, The Barthel index and Karnofsky performance status presented significant difference after the exercise protocol ($p < 0,001$). **Conclusion** The exercise protocol that was proposed presented to influence in a relevant and positive way about the exercise impact in the symptomatology, mainly in the fatigue, therefore like in the functionality-related variables.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, leukemia, exercise protocol, rehabilitation, physiotherapy

Introduction

The hematopoietic stem cell transplantation is widely used in the treatment of malignant diseases and benign dysfunctions, acting mainly in the lymphoid and hematologic neoplasias [1-4]. Approximately 50.000 transplantations are performed each year around the world and the survivors number are raising up, together with the improvement of the techniques [6].

Although these treatments offer good clinical results and a higher life expectancy, the physical condition is impaired, observed because of the sharp reduction of physical activity, severe fatigue, worsening functional capacity, muscle strength reduction and life expectancy reduction [7-9]. Such compromises occur because of the conditioning (myeloblastic chemotherapy and TBI), related toxicities to the transplantation, infections, graft-versus-host disease (GvHD) and the hospitalization long period [10].

The literature describes that 40% of the allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) patients needed until an year to complete recover of physic performance, and the functional state loss prevented that 30% of the patients returned to work during the first 2 years after the allo-HSCT

For a long time, the physical activity during treatment and bone marrow recovering period were considered contraindicated for fear of bleeding or infectious complications [12]; but currently many clinical studies demonstrate the viability of different programs of adapted physical training for the bone marrow aplasia like positive effects about the performance, psychologic questions and long term toxicities in myeloblastic treatment for malignant diseases [13,14]. Therefore, structured exercise programs have a promising role as non-pharmacological adjuvant therapy for treatment of cancer patients. The patients can benefit in improvement terms in physical condition levels [4], quality of life [4,14], functional recover and cancer fatigue, while struggle with the treatment related symptoms [15-18].

The exercises commonly recommended are the aerobic exercises, strength training or a both [4]. Although the aerobic exercise improves mainly the cardiorespiratory conditioning, the strength training is more effective in skeletal muscle waste minimization associated to prolonged physical inactivity [19].

The main objective of this study was mensuring the effect of a physical exercise program about functional capacity, muscle strength and fatigue, in acute leukemia patients in high doses chemotherapy treatment after HSCT. As secondary objective we wish verify the effectiveness of an exercise protocol in patients with high administred doses of chemotherapy and acute stage (bone marrow aplasia) after HSCT.

Methods

Study design and group

This pilot study used an outline of non-randomized clinical trial, that an exercise protocol was performed for acute myeloid leukemia (AML) diagnosed patients or acute lymphoblastic leukemia (ALL) submitted to chemotherapy myeloblastic treatment and patients after autologous or allogeneic HSCT due to malignant hematological diseases admitted in Moinhos de Vento Hospital (MVH), Porto Alegre, Brasil, between June to November in 2019.

The patients included in the study were that (a) ≥ 15 years-old; (b) chemotherapy treatment patients with protocol 7 + 3 of ARA-C (Cytarabine) and Daunorubicin and/or Hyper CVAD and BFM 95; (c) aplasia stage patient after HSCT; (d) admitted in the hematological hospitalization unity of MVH; (e) patients in physiotherapy care or with physiotherapy evaluation indication; (f) the patients which present equal 50 score for Karnofsky performance status (KPS); and (g) patients had signed the free and informed consent term (TCLE). The exclusion criteria were non-controlled cardiovascular disease, osseous metastatic disease with pathological fracture risk or spinal cord compression, musculoskeletal impairment that limits physical exercise practice, and non-lucid, oriented, coherent and or without communication conditions patients.

. The study was approved by Research Ethics Comittee of Moinhos de Vento Hospital, under protocol CAE 23419719.0.00005327- CAE/Brazil; and registred in REBEC (Brazilian Register for Clinical Trials).

Evaluation tools.

Demographic data and sample characterization (genre, age, diagnosis, treatment and conditioning regimen) were collected through electronic medical record. The patients were rated in 3 moments: (a) pre treatment/ baseline (hospital admission), (b) acute stage (after myeloblative chemotherapy or HSCT), and (c) after intervention (after exercise protocol). All the trials were performed in the Transplantation Unity dependencies of MVH, in the patient's room, by the same appraiser and the patients were instructed about the safe way of accomplishment of all trials, as they were instructed to interrupt the trial if pain or extreme discomfort, nausea and vertigo. The same way, if before the trial, the patients presents infection signs (axillary temperature above 38° C), hemoglobline < 5 g/dL and platelet count < 10.000 μ l, the trials were delayed [20]. The evaluation included: upper limb muscle strength, fatigue, functionality, exercise functional capacity and status performance.

Muscle Strength. It was used manual hold digital dynamometer, model DM-90, Instrutherm label, with 0,1 Kg resolution, weight 1,5 Kg and accuracy 1% of whole capacity. For the study was chosen the recommended position by the American Society of Hand Therapist (ASHT), where the participant was sitted down on a chair with straight backrest and without armrests, adduced and neutrally swirled shoulders, flexed elbow in 90°, forearm in neutral position and fist between 0° and 30° extension and 0° and 15° of ulnar deviation [21]. For the cauculation value was defined the average of three attempts of the dominant upper limb [22], the period of the muscle contraction was about 3 seconds with a break time between the measurements of 1 minute to avoid the muscle fatigue, as [23].

Fatigue. The Brief Fatigue Inventory (BFI) is an instrument which quantifies the fatigue impact about the individual functionality on the last 24 hours (current, usual and worst levels) and the fatigue interference in the subdomains (general activity, mood, walking skills, ordinary work, personal relationship and life pleasures). The score in each item varies to zero (no fatigue) to ten points (as bad as you can imagine) scale. There is a maxium score of 10 points that can be stratified to: 0-3 (light fatigue); 4-6 (moderate fatigue) and 7-10 (severe fatigue). This way, when higher is the quiz score, higher is the fatigue related intensity [24].

Funcionality. The Barthel Index is an instrument used to evaluate the daily life activities and patient mobility, through subgroups of personal care, mobility, locomotion and eliminations. A general score is formed assigning

to each category, depending of the time and needed assistance of each patient. The score varies of 0 to 100, in 5 points breaks, and the scores indicate: 90-100 independent; 60-90 lightly dependent; 40-55 moderately dependent; 20-35 severely dependent [25]. The Karnofsky performance status was an add parameter included to measure the patients according to the disabilities and functional disabilities degrees. The lower is the ranking in the scale, worst is the illness recovery expectations or return to the normal activities.

Functional Capacity. It was used in the 2 minutes step test (TMST) to evaluate the functional capacity of the patient. For this study, was used EVA's step, of 20 cm height, 80 cm length, 40 cm width and non-slip floor. The patient starts in an upright position, being oriented to go up and down as soon as possible, in his or her own cadence, during two minutes [26]. The objective of the test was to record how many steps are climbed in two minutes.

Exercise Intervention

The exercise protocol (chart 1) was performed once in a day, 5 times in a week during two weeks, totalizing ten sessions, with 20-30 minutes duration. The therapy for exercise started 7 days after the chemotherapy administration, Nadir period, and/or 3 days after the cells infusion in the marrow. The exercises were conducted by the same physiotherapist. The exercise protocol was shared in two moments:

Lower limbs isometric exercises (flexion and extension/ hip abduction and adduction, plantiflexion and ankle dorsiflexion) [18]; upper limbs (flexion and shoulder extension with elbow extension; abduction and adduction, internal and external shoulder rotation) and functional exercises (a) stand up and sit down training, (b) step up and down and (c) walking circuit with the objective of proprioception and balance work [18]. In the stand up and sit down exercise the participants started in a chair without armrest or sitted on bedside, having the sit with 43cm height [27] and they were instructed to don't use their arms as support, being able to cross them on the chest. The physiotherapist demonstrated the right technique to perform the exercise, including becoming totally standed up position, defined with upright body position with hips and knees in extension [28]. For the step up and down exercise, the patient was oriented to go up and go down in a 20cm height step, being allowed to use upper limbs for a light support. The walking circuit consisted to walk overtaking 5 obstacles of 10cm height, with 30cm distance between of them. In the beginning and in the end of the attendances, the patients were asked when the presence of pain for the Analogic Visual Scale, effort intensity by the Borg scale and were monitored continuously in a heart rate digital monitor and peripheral oxygen saturation. Tha accession of the participants was monitored using weekly tracking sheets, as daily exercises records. The exercise session was cancelled in case of the participant presented: (a) fever (temperature above 38°); (b) platelet count <10.000 μ l and hemoglobine < 7 g/dl (no transfusion plan); (c) acute bleeding; (d) severe infection and nausea/vomit. To ensure safety of the patients, blood values and temperature were monitored before each training session.

Statistical Analysis

The quantitative variables were described for mean standard deviation or standard error. The qualitative variables were described through absolute and relative frequencies. For the comparisons over time the Generalized Estimation Equations (GEE) model complementing for Bonferroni test was used. The significancy level adopted

was 5% ($p < 0,05$) and the data was analyzed in the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software version 21.0.

Results

During the study period, 15 patients were recruited to participate of the study. Twelve participants fulfilled the inclusion criteria and three of them were excluded of this study because of the musculoskeletal impairment after femur fracture historical ($n = 1$), ventilatory disfunction with transfer to intensive care unity ($n=1$) and HSCT delay because of the disease progression.

The patients average age was 46.5 ± 14.1 , being 8 males and 4 females. The AML was the most common type of hematological malignancy ($n = 6$), non-Hodgkin ($n = 3$), multiple myeloma ($n = 2$) and chronic myeloid leukemia ($n = 1$). About the treatment, 16,7% of the patients received only high doses of chemotherapy protocol and 83.3% individuals received HSCT. The detailed characteristics of the sample group are presented on chart 2.

The muscle strength average in the hospital admission was 31.9 ± 2.3 , in acute stage of the individuals presented an average of 27.7 ± 2.9 and after intervention grip strength values of 29.9 ± 2.2 ; we didn't find statistical significancy ($p = 0.095$). The same way, exercise functional capacity values, measured by TG2, didn't present statistical significancy ($p = 0.155$), as chart 3.

About the fatigue, the analysis presented statistical significancy after the proposed exercise protocol, where the hospital admission average was 22.4 ± 3.5 with raising the average to 40.7 ± 2.9 in the acute stage of the treatment and after exercise intervention, average values return to basis values, 28.6 ± 2.7 ($p < 0,001$), as picture 1.

In the subgroups comparison of the fatigue variable over time, it didn't find statistical significancy after intervention with exercises in the usual fatigue items, fatigue interference in mood, regular activities and personal relationships, presenting $p > 0.001$. Although, after exercise protocol evidenced a raising of the average values in the fatigues subgroups "current" and "worse", interference in the general activities, walking capacity and life pleasures ($p < 0.001$), however these values weren't higher than admission references values, chart 4.

It was observed a signifcant raising of the values after the intervention (47.3 ± 0.3) in the Barthel index when compaired to acute treatment stage values (45.0 ± 0.5). However, it wasn't possible indentify superiority of the values after exercise protocol if compared to baseline values ($p < 0.001$).

In the Performance Status Karnofsky variable, was evidenced an improvement of the functional scores in after intervention (74.2 ± 1.4) against the average value 57.5 ± 1.7 during the marrow aplasia period, that doesn't overcome the values that we found in the hospital admission (66.7 ± 1.8), with $p < 0.001$, picture 2.

Discussion

This pilot study is the first in an execution of the multimodal intervention protocol, in the hospital stage, that combines isometrical exercises, balance and functionals, performed by patients in high doses chemotherapy treatment and HSCT. This intervention propose is little described in the literature, but used in clinical practice.

Published articles use resistance exercise in their interventions [2,8,13,30, 31], with protocols range of training with free weights or elastic bands, 3 times in a week [32 – 34] until mixed protocols of aerobic resistance, moderate intensity [34,35]. However, in clinical practice is evidenced a difficulty to execute this kind of program, moderate intensity, because of physical repercussions of physical deconditioning, muscle strength decrease [36] fatigue [35], mainly in the acute stage of the treatment (after chemotherapy and/or after marrow grafting). In the Yayas et al study [35], authors concluded that patients who didn't perform moderate intensity exercise protocols presented improvement in their aerobic capacity and upper limbs after the intervention period as well, and don't report excessive fatigue, allowing daily exercise continuity.

Important salientes that in the acute stage of the treatment, the patients presentes severe thrombocytopenia (platelets < 8.000 μ l), must be well evaluated the exercises intensity. In our study, the exercise protocol was performed during the acute stage of the treatment, choosing a isometric protocol.

According to our main objective to measure a program effect of physical exercise about neuromuscular parameter, we find significant effects after fatigue intervention, functionality (Barthel index) and Karnofsky performance score. However, there wasn't statistical significant effect in the functional exercise capacity (TG2) and palmar grip muscle strength, but there were longitudinal tendencies that favor the exercise protocol sequency. Recent study describes that knee extension strength and exercise functional capacity reduces significantly three weeks after the HSCT about that before ones to HSCT ($p < 0.01$ [37]).

In our study we didn't observe the muscle strength gain the intervention group during the study general course. There are many reasons that explain that, like the sample size could be small and/or the treatment diffusion between the groups (allogenic and autologous HSCT). However, we observe that after the exercise protocol, the sample group reached a discret raise, but non-significant, in average (2.0 ± 0.7) when compared to average value in acute stage. Comparable results were related in other studies [36, 38-39] presenting that exercise in the allogenic HSCT patient can prevent physical performance loss, but doesn't result in increase. Therefore, we identify a reasonable probability that with a bigger sample, significant statistic and clinical important benefit will be found.

As studies in the HSCT context, that measured the muscle strength and recongnized benefits through the exercise, used for periodicity: (a) in the beginning during the hospitalization [38 – 42] and continued after hospital discharge [2,17, (b) medical follow-up varying of 3 to 12 weeks [14, 35, 36] or until 6 months after the HSCT [8, 17, 30], (c) self-directed exercise program with home start [36], until the ambulatory level protocols of 4 to 6 weeks before the hospitalization [1].

About the beginning of the intervention in the hospital period, in published studies, the invention period with exercises happened on the admission day until the hospital discharge (5 days in a week, $1 \text{ h} \pm 10 \text{ min}$ /session), corresponding to a 4 to 6 weeks period [32, 36]. But Baumann et al [42] presented significant strength improvement ($p = 0,002$), resistance ($p = 0,004$) and pulmonary function ($p = 0,002$) after physical training twice in a day during

the hospitalization in comparison to the control group in 64 patients submitted to autologous transplant or allo-HSCT.

In our study, the intervention period was only 10 sessions, average time \pm 20 minutes, for only 2 weeks. The authors indicate as well that one of the possible reasons about the lack of the muscle strength significance can be related to a very short intervention period of time.

About the functional exercise capacity, rated by TG2, there wasn't significant intervention effect ($p = 0,155$), observing an average difference (0.2 ± 0.9) after exercise protocol. In previous studies [38], were demonstrated that the number of the climbed steps are related with the cardio and pulmonary functions and with factors as self-determination, cooperation and motivation. Clinical relevance, the capacity to manage an extra flight of stairs or two stairs can make the difference for the patient in hospital discharge. In this way, based on the evidences that the biggest physical condition loss occurs during the first 10 days of the inactivity [38], start an intervention on the first day of hospitalization [43] can be an important explanation to justify the reason why the sample group didn't get better results about the muscle strength and 2 minutes step test.

Baumann [42] describes that exercise group didn't perform training during the conditioning stage; and after HSCT, the training period was once in a day. In our study, the sample group received an exercise protocol (isometry and functional exercises) in bone marrow aplasia stage (after conditioning and bone marrow graft).

The present study is one of the few referenced in the literature that the exercise program occurred in the acute stage, during the starting period of 2 weeks after HSCT, period that the patients presented important thrombocytopenies. Other studies included a larger period, including pre and post-hospitalization [8, 34, 38, 42]. However, the acute recovery stage, their exercise program were contraindicated when platelet levels were $< 20.000 \mu\text{l}$ [13,16, 34, 42].

The fatigue is a universal phenomenon in cancer patients after myelotoxic chemotherapy. Hacker [44], demonstrated in his study that fatigue significantly increased and physical activity decreased after high doses chemotherapy and HSCT. The decline matched with the decrease of physical activity, emotional questions and cognitive functions related to symptoms that the patients reported of fatigue, pain, nausea and vomit, sleep disturbance, appetite loss and diarrhea, observed increase during the post-transplantation acute period. We observed a fatigue reduction after the exercise protocol application and demonstrate severe fatigue, observed regularly after high dose chemotherapy and/or bone marrow aplasia, presented statistical improvement when compared to acute stage levels. Therefore the training during the hospitalization has a positive effect in the fatigue in patients who received an allo- HSCT.

Our results indicate it is possible as well start a rehabilitation immediately after the high doses chemotherapy and bone marrow aplasia, without raises the morbidity. Meeting our results. Baumann [39] describes the positive influence to fatigue levels in after allo-HSCT patients, suggesting a realization of an aerobic and functional exercise protocol (daily life activities), during hospital stage twice in a day. Other studies documented as well good results in the reduced fatigue rates in the post- HSCT patients [8, 13, 38] that performed moderate exercises matched with relaxing and breathing exercise for 6 weeks [40] while Carlson [45] examined the positive effects of the resistance training for 12 week in HSCT patients [35, 36]

The Karnofsky Performance Status are widely used to prevent the patient tolerance to HCTZ and determinate the transplantation eligibility, basing the patient evaluation capacity of himself care, for example, or minor signal differentiation and severe signal of the disease [5]. Our findings confirm the prognostic value KPS name preventing not only long term results but some immediate after transplantation results as well. The same way, the Barthel index, has a more objective nature in that based in the direct observation and specific functional tasks evaluation, with the necessary assistance determination level and related rehabilitation.

Our patients presented functional significant improvement after intervention when compared to treatment in acute stage average. This represents a significant clinical improvement in the function and a decreasing assistance level of the patients need to perform the daily life activities.

The strong points of this study related to an original isometric and functional exercise protocol, until then little discussed, being supervised, structured and uniform in mode, intensity, frequency, duration and progression. Evaluations pre-post were obtained in the hospital, which guaranteed the accession to conclusion of the trial, represents the real time patient experience and allowed temporal comparability between the patients.

Another question to be considered is about the exercise realization with severe cytopenia patients, we didn't identified harms to the patients or undesirable events. Our patients performed an exercise protocol with platelet count $\leq 10.000 \mu\text{l}$ and hemoglobine < 7 , after blood products transfusion pre-exercise, as per agreement with medical team, therefore, the intervention with exercise was not been cancelled. Rever [34] considerate the thrombocytopenia (platelet $< 10.000 \mu\text{l}$) a possible barrier to accession of an exercise program. In the ELTER study [29], authors describe that patients which presented platelet count $< 20.000 \mu\text{l}$ without any hemorrhage (nose bleeding, bruises, petechiae), continued with the moderate exercise program. Therefore, the platelet count $< 10.000 \mu\text{l}$ or hemoglobin $< 8 \text{ g/dl}$ received blood platelet transfusion before the training. This comes to meet what we used in our study, as recommended to our patients, independently of physical status. In the other published studies, the pancytopenia population didn't perform the exercises. In Baumann's article [39], the patients with platelet count ≤ 10.000 were excluded of the study. Published articles [9,32,33,36], the therapy by exercise was interrupted or non-performed, if the patient presents platelet counts between 10-20.000 μl and hemoglobin count $< 8 \text{ g/dL}$ [9,32,33,36]. We observed bleeding complications when thrombocytopenic patients (platelet equals 10.000 μl) indicating the viability to a exercise program during this recovery acute stage period.

Our results are similar than Elter et al [29], where none adverse event occurred during the exercise program execution with counts equals 10.000/ μl , as well related in other studies in similar contexts [16, 29], supporting the program safety and providing physical performance improvement.

Our study presents some limitations. First, the study included both patients, the submitted to HSCT allogenic and autologous. In autologous HSCT, the myeloblastic treatment is less intense and the hospitalization is considerably shorter than typically in the alo-HSCT cases are [7]. It was suggested that these treatment differences should be considered to compare interventions and results [38]. The second limitation included the short size sample and the fact that there wasn't a control group. We understand that this differences could be minimized for the randomization of the study, with a control group inclusion and a bigger sample size. We face as well challenges during the study as the side effects related to disease and treatments, including mucositis, pain, transfusion delays and fever, being these related barriers by the patient in our study work. Another observed

limitation, the acute stage evaluation happened two days after the HSCT; this period wasn't evidenced the disabling loss of functional performance, muscle strength and severe fatigue as related in the literature. In HACKER study [8] this same evaluation occurred on the eighth day after the HSCT.

We concluded that our study provided positive information about the exercise impact in symptomatology, mainly in the fatigue, therefore as the related functionality variables. The training program didn't present additional risks for the HSCT patients; on the contrary, it seemed to contribute to the recovery process of the patient, representing that the exercise intervention supervised in that population was viable and safe.

Additional evidence are necessary to determinate the ideal recommendation of exercising, related to amount, type, intensity and time for intervention. We suggest future randomized trials, with bigger sample number, supervised low and moderate exercise programs, starting on the first day of hospitalization and followed in the ambulatory stage.

Thanks. We thank all the patients who participate of the study

Interest Conflicts. The authors declare there are not interest conflicts.

Chart 1 – Protocol structure of proposed exercises.

Exercise	Isometry (seconds)	Intensity	Rest (min)
FLEX/EXT Knee	8 - 10	3 – 5 Reps	1 - 2
ABD/ADU Hip	8 - 10	3 – 5 Reps	1 - 2
Plantiflexion	8 - 10	3 – 5 Reps	1 - 2
FLEX/EXT Shoulder	8 - 10	3 – 5 Reps	1 - 2
ABD/ADU Shoulder	8 - 10	3 – 5 Reps	1 - 2
Sit down-Stand up	NA	2 sets / 5 Reps	1 - 2
Step	NA	2 sets / 5 Reps	1 - 2
Walking circuit	NA	2 sets / 3 Reps	1 - 2

FLEX: flexion; EXT: extension; ABD: abduction; ADU: adduction; NA: not applicable; Reps: repetitions; Sets: sets

Chart 2 – Patients characteristics.

Variables	n=12
Genre – n (%)	
Male	8 (66,7)
Female	4 (36,3)
Age (years-old) – average \pm DP	46,5 \pm 14,1
Diagnosis – n (%)	
AML	6 (50,0)
Non Hodgkin Lymphoma	3 (25,0)
Multiple Myeloma	2 (16,7)
CML	1 (8,3)
Treatment – n (%)	
Chemotherapy	2 (16,7)
HSCT Autologous	4 (33,3)
HSCT Allogeneic Related	4 (33,3)
HSCT Allogeneic Unrelated	2 (16,7)
Conditioning Regimen – n (%)	
Mel	2 (20)
Bu/Cy	2(20)
Bu/ Flu	1 (10)
Cy/ TBI	2(20)
Gem/Bu/Mel	1(10)
Gem/Bu/Flu	1(10)
Flu/Cy/TBI	1(10)

AML: Acute myeloid leukemia; CML: Chronical myloid leukemia; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; Mel: melphalan; Bu: busulfan; Cy: cyclophosphamide; Flu: fludarabine; TBI: total body irradiation; Gem: gemcitabine;

Chart 3 – Variables long term comparison: baseline (admission), after transplantation and/or myeloblastic chemotherapy (acute phase) and post-intervention.

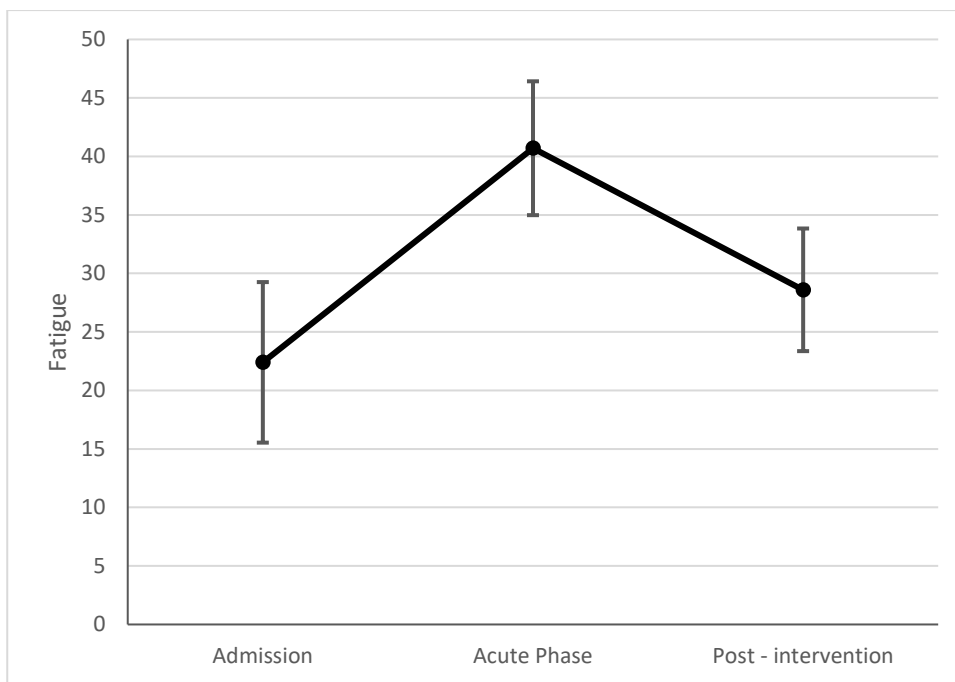
Variables	Admission	Acute phase	Post intervention	P
	Média ± EP	Média ± EP	Média ± EP	
Muscle strength (Kg)	31,9 ± 2,3	27,7 ± 2,9	29,9 ± 2,2	0,095
Fatigue	22,4 ± 3,5 ^a	40,7 ± 2,9 ^b	28,6 ± 2,7 ^a	<0,001
Functionality - Barthel	48,9 ± 0,4 ^b	45,0 ± 0,5 ^a	47,3 ± 0,3 ^b	<0,001
Step test (n° step)	45,6 ± 3,2	40,1 ± 5,2	45,8 ± 4,1	0,155
Karnofsky (%)	76,7 ± 1,8 ^b	57,5 ± 1,7 ^a	74,2 ± 1,4 ^b	<0,001

^{a,b} Same letters don't differ for the Bonferroni test to 5% of significancy

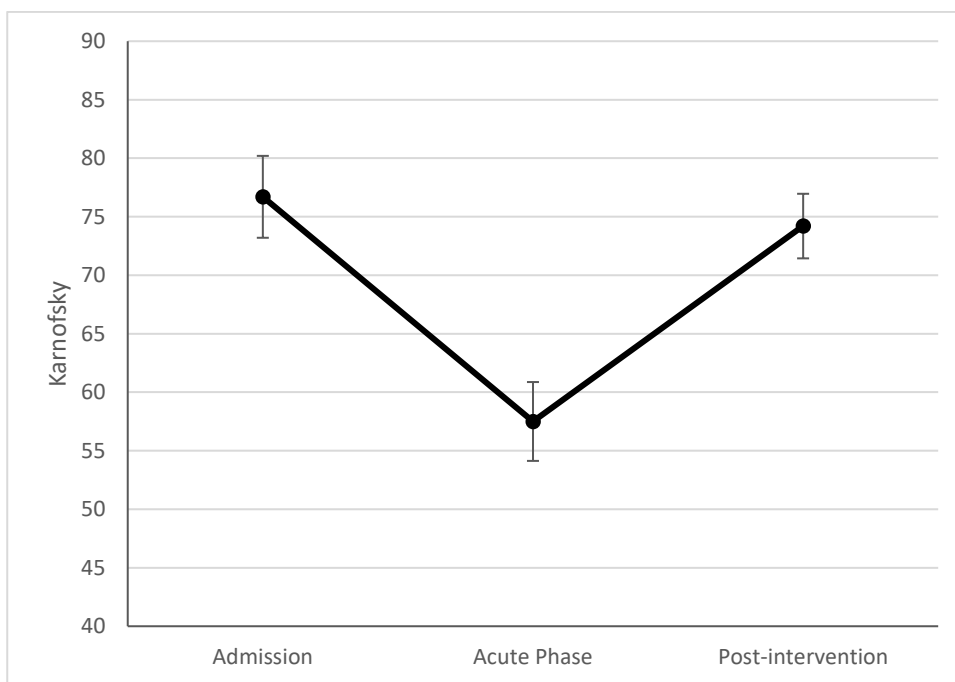
Chart 4 – Variable long term comparison related to fatigue.

Variables	Admission	Acute phase	Post intervention	P
	Média ± EP	Média ± EP	Média ± EP	
Current Fatigue	2,33 ± 0,53 ^a	4,67 ± 0,60 ^b	2,67 ± 0,40 ^a	<0,001
Usual Fatigue	2,67 ± 0,45 ^a	4,33 ± 0,43 ^b	3,75 ± 0,36 ^{ab}	0,029
Worst Fatigue	5,17 ± 0,71 ^a	7,33 ± 0,27 ^b	6,00 ± 0,50 ^a	<0,001
General Activity Fatigue	2,83 ± 0,50 ^a	5,67 ± 0,59 ^b	3,58 ± 0,49 ^a	<0,001
Mood Fatigue	1,42 ± 0,48	2,75 ± 0,74	1,67 ± 0,43	0,216
Walking Fatigue	1,50 ± 0,42 ^a	3,50 ± 0,49 ^b	2,67 ± 0,40 ^a	<0,001
Normal Fatigue	3,50 ± 0,60 ^a	5,83 ± 0,68 ^b	4,17 ± 0,55 ^{ab}	0,009
Personal Relations Fatigue	1,58 ± 0,57	2,58 ± 0,65	1,67 ± 0,40	0,194
Pleasures Fatigue	1,50 ± 0,32 ^a	4,00 ± 0,75 ^b	2,42 ± 0,48 ^{ab}	<0,001

^{a,b} Same letters don't differ for the Bonferroni test to 5% of significancy



Picture 1 – Long term Fatigue evaluation. The circles represents the averages and the lower and upper error bars the break limits of 95% confidence.



Picture 2 – Long term Performance Status Karnofsky evaluation. The circles represents the averages and the lower and upper error bars the break limits of 95% confidence.

ARTICLE REFERENCES

1. Haren, IEPM, Staal JB, Potting CM, Atsma F, Hoozeboom TJ, Blijlevens NMA, Sanden MWGN (2018) Physical exercise prior to hematopoietic stem cell transplantation - a feasibility study, *Physiotherapy Theory and Practice* 34:747- 756. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1423655>
2. Mello M, Tanaka C, Dulley FL (2003) Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 32: 723–728. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704227>
3. Cigolini MP, Zampieri JT, Fernandes MS (2011) 40 anos de transplante de células-tronco hematopoiéticas: da origem metodológica à prática clínica. *Jornal Brasileiro de Transplante* 14:1495–1540.
4. Lumi C, Macagnan FE, Kessler A, De Toni P, Raffone AM (2019) Decrease in physical performance during the hospitalisation phase of haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Ther Rehabilitation* 26:1–12. <https://doi.org/ijtr.2018.0012>
5. Laine J, Souza AD, Siddiqui S, Brazauska R, Eickmeyer, SM (2015) Rehabilitation referrals and outcomes in the early period after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 50: 1352-1357. <http://doi.org/10.1038/bmt.2015.141>
6. Steinberg A, Asher A, Bailey C et al. (2015) The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer*. 23:2447–2460. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2447-2>
7. Mosher CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter J, Duhamel K (2009) Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology* 18: 113–127. <http://doi.org/10.1002/pon.1399>
8. Hacker ED, Larson J, Kujath A, Peace P, Rondelli D, Gaston L (2011) Strength Training Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Nursing* 34: 238-249. <http://doi.org/10.1097/NCC.0b013e3181fb3686>
9. Oechsle K, Aslan Z, Suesse Y, Jensen W, Bokemeyer C, Wit M (2014) Multimodal exercise training during myeloablative chemotherapy: a prospective randomized pilot trial. *Support Care Cancer* 22:63–69. <http://doi.org/10.1007/s00520-013-1927-z>
10. Inoue J, Ono R, Okamura A, Matsui T, Takekoshi H, Miwa M, Kurosaka M, Saura R, Shimada, T (2010) The Impact of Early Rehabilitation on the Duration of Hospitalization in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation Proceedings* 42: 2740–2744. <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.05.153>
11. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, Baadsgaard MT, Vistisen K, Midtgaard J, Christiansen B, Stage M, Kronborg MT, Rørth M (2009) Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: a randomised controlled trial. *BMJ* 339: 3390-3410. <http://doi.org/10.1136/bmj.b3410>
12. Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, Padhye NS, Neumann J, Gning I et al. (2012) Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Pain Symptom Manage* 44: 168-80. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.08.011>
13. Wiskemann J, Dreger P, Schwerdtfeger R, et al. (2011) Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 117: 2604-2613. <http://doi.org/10.1182/blood-2010-09-306308>

14. Hacker ED, Collins E, Park C, Peters T, Patel P, Rondelli D (2017) Strength Training to Enhance Early Recovery (STEER) Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* <http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.bbmt.2016.12.637>.
15. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Fransen J, Aufdemkampe G (2005) Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 23: 3830–3842. doi: [10.1200/JCO.2005.02.148](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.148)
16. Wiskemann J, Huber G (2008) Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 41:321–329. doi: [org/10.1038/sj.bmt.1705917](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705917)
17. DeForte, Burns LJ, Gold EMA, Weisdorf DJ (2007) A Randomized Trial of the Effect of a Walking Regimen on the Functional Status of 100 Adult Allogeneic Donor Hematopoietic Cell Transplant Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13:948-955. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.04.008>
18. [Morishita S](https://doi.org/10.1111/ecc.12027), Kaida K, Setogawa K, Kajihara K, Ishii S, Ikegame K, Kodama N, Ogawa H, DOMEN K. (2013) Safety and feasibility of physical therapy in cytopenic patients during allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *European Journal of Cancer Care* 22, 289–299. <http://doi.org/10.1111/ecc.12027>
19. American College of Sports Medicine Position Stand (1998) The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 30:975–991. doi: [10.1097/00005768-199806000-00032](https://doi.org/10.1097/00005768-199806000-00032)
20. Takekiyo T, Dozono K, Mitsuishi T, Murayama Y, Maeda A, Nakano N, Kubota A, et al (2015) Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 23:985–992. <http://doi.org/10.1007/s00520-014-2425-7>
21. Dias JA, Ovando AC, Kulkamp W, Junior NGB (2010) Hand grip strength: evaluation methods and factors influencing this measure. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 12:209-216
22. NASCIMENTO M.F; et al (2010) Valores de referências de força de preensão manual em ambos os gêneros e diferentes grupos etários. Um estudo de revisão. *EFDdesportes.com, Revista Digital, Buenos Aires*, 2010.
23. SCHLUSSEL MM, ANJOS LA, KALG (2008) A dinamometria e seu uso na avaliação nutricional. *Revista de Nutrição.* 21: 233-235. <http://doi.org/10.1590/S1415-52732008000200009>
24. MENDOZA TR, et al (1999) The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 85:1186-96
25. SEQUEIRA, C. (2007). *Cuidar de Idosos Dependentes*. Coimbra: Quarteto Editora.
26. Haas F, Sweeney G, Pierre A, Plusch T, Whiteson, J (2017) Validation of a 2 Minute Step Test for Assessing Functional Improvement. *Open Journal of Therapy and Rehabilitation*, 5, 71-81. <http://doi.org/10.4236/ojtr.2017.52007>.
27. Wallmann HW, Evans NS, Day C, Kurt R (2012) Interrater Reliability of the Five-Times- Sit-to-Stand Test. *Neelly Home Health Care Management Practice* 25: 13-17 <https://doi.org/10.1177/1084822312453047>
28. Melo TA, Duarte AC, Bezerra TS, França F, Soares NS, Brito D (2019) The Five Times Sit-to-Stand Test: safety and reliability with older intensive care unit patients at discharge. *Revista Brasileira Terapia Intensiva* 31:27-33. <http://doi.org/10.5935/0103-507X.20190006>
29. Elter T, Stipanov M, Heuser E, Baildon MB, Wilhelm Bloch W, Michael 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. <http://doi.org/10.1007/s12185-009-0376-4>
30. Shelton ML, Lee JQ, Morris GS, Massey PR, Kendall DG, Munsell MF, et al (2009). A randomized control trial of a supervised versus a self-directed exercise program for allogeneic stem cell transplant patients. *Psycho-Oncology*, 18: 353–359. doi:10.1002/pon.1505
 31. Knols RH, Bruin ED, Uebelhart D, Aufdemkampe G, Schanz U, Liewen FS, Hitz F, Taverna C, Aaronson NK (2011) Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplantation* 46: 1245–1255. <http://doi.org/10.1038/bmt.2010.288>.
 32. 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 Transplantation* 40, 793–800; <http://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705807>
 33. Wehrle A, Kneis S, Dickhuth HH, Gollhofer A, Bert H (2018) Endurance and resistance training in patients with acute leukemia undergoing induction chemotherapy—a randomized pilot study. *Supportive Care in Cancer* 27: 1071-1079. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4396-6>
 34. Rexer P, Kanphade G, Murphy S (2016) Feasibility of an Exercise Program for Patients With Thrombocytopenia Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Journal of Acute Care Physical Therapy* 7: 55-64. <http://doi.org/10.1097/JAT.000000000000029>
 35. Hayes SC, Davies PS, Parker TW, Bashford J, Green A (2004) Role of a mixed type, moderate intensity exercise programme after peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Sports Med* 38:304–309. <http://doi.org/10.1136/bjism.2002.003632>
 36. Wiskemann J, Kuehl R, Dreger P, Schwerdtfeger R, G Huber G, Ulrich CM, Jaeger D, Bohus M (2014) Efficacy of exercise training in SCT patients-who benefits most? *Bone Marrow Transplantation* 49: 443–448. <http://doi.org/10.1038/bmt.2013.194>;
 37. Morishita S, Wakasugi T, Tanakaa T, Harada T, Kaida K, Ikegame K, Ogawa H, Domen K (2018) Changes in Borg scale for resistance training and test of exercise tolerance in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer* 26: 3217-3223. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4168-3>
 38. Jarden M, Baadsgaard MT, Hovgaard DJ, Boesen E, Adamsen L (2009) 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 Transplantation* 43: 725–737. <http://doi.org/10.1038/bmt.2009.27>
 39. Baumann FT, Zopf EM, Nykamp E, Kraut L, Schule K, Elter T, Fauser AA, Bloch W (2011) Physical activity for patients undergoing an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: benefits of a moderate exercise intervention. *European Journal of Haematology* 87: 148–156. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01640.x>
 40. Kim, SD, Kim HS. (2005). Effects of a relaxation breathing exercise on fatigue in haemopoietic stem cell transplantation patients. *Journal of Clinical Nursing*, 14: 51–55. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2004.00938.x>
 41. Jarden M, Nelausen K, Hovgaard D, Boesen E, Adamsen L (2009) The Effect of a Multimodal Intervention on Treatment-Related Symptoms in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pain and Symptom Management* 38: 174-90. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.09.005>
 42. Baumann FT, Kraut L, Schule K, Bloch W, Fauser AA (2010) A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 45: 355–362. <http://doi.org/10.1038/bmt.2009.163>

43. Convertino VA (1997) Cardiovascular consequences consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake. *Med Sci Sports Exerc* 29: 191–196. doi: 10.1097/000005768-1997020000-00005
44. Hacker ED, Ferrans C, Verlen FE, Ravandi F, Besien K, Gelms J, Dieterle N (2006) Fatigue and Physical Activity in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Oncology Nursing Forum* 33: 612-24 [http://doi.org/ 10.1188/06.ONF.614-624](http://doi.org/10.1188/06.ONF.614-624)
45. Carlson LE, Smith D, Russell J, Fibich C, Whittaker T (2006) Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 37:945–54. Doi: [10.1038/sj.bmt.1705343](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705343)

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo piloto fornece dados demonstrando a importância do exercício físico nos pacientes em tratamento mieloablativo e pós TCTH. Importante afirmar que ainda existem muitas perguntas em relação à prescrição ideal do exercício (modos, duração, frequência e intensidade), os efeitos a curto, médio e longo prazo dessas intervenções.

No entanto, a influência positiva na funcionalidade e fadiga, recomendamos a inclusão do exercício físico como terapia de suporte já durante quimioterapia de indução e nas fases de aplasia durante TCTH. Especialmente, protocolo de exercícios multimodais (exercícios de resistência muscular, treinamento aeróbico e funcionais) com objetivo de preservar a capacidade física e escores funcionais nessa população estudada.

Concluimos que este estudo piloto apresentou resultados iniciais e fundamentais sobre exercícios isométricos e funcionais durante quimioterapia mieloablativa e TCTG, fornecendo impulsos para futuras investigações.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Com base nos resultados obtidos nesse estudo que avaliou os efeitos do exercício físico sobre parâmetros neuromusculares em pacientes com diagnóstico de leucemia aguda em tratamento de quimioterapia e pacientes após TCTH, há interesse em:

- Ampliar o tempo de intervenção para avaliar os efeitos do exercício a médio e longo prazo pós tratamento.
- Realização de mais estudos com um protocolo de exercícios funcionais
- Produção de novas pesquisa com amostras maiores, desenhos controlados e randomizados são, portanto, necessários para confirmar esses resultados iniciais.
- Investigar a resposta ao treinamento com exercícios em pacientes inicialmente aptos e não aptos, visto que pacientes oncológicos com diferentes níveis de aptidão inicial respondem diferentemente ao treinamento físico.

10. APÊNDICES

ÂPENDICE A - Ficha de coleta de dados

FICHA DE AVALIAÇÃO:

Admissão () Fase Aguda () Pós Intervenção () Data: / /

A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO E CONDIÇÃO CLÍNICA

1. Paciente:
2. Nº. atendimento:
3. Data de Nascimento: Sexo:
4. Data da internação:
5. Diagnóstico hematológico:
6. Protocolo de Quimioterapia/ciclo ou Condicionamento:
7. Exames laboratoriais/ data:

B – TESTES

I - Força Muscular:

- a) Dinamometria de MsSs (melhor de 3 tentativas). MS.... / Valor:

II - Fadiga:

- a) Inventário Breve de Fadiga: Σ

III – Capacidade Funcional:

- a) Teste do Degrau de 2 min.

Pré teste: P.A:	FC	FR	SpO2	BORG
Pós teste: P.A:	FC	FR	SpO2	BORG
Nº de degraus:				

IV - Funcionalidade

- a) Índice de Barthel: Σ
- b) Karnofsky Status :

1. ANEXOS

Anexo 1 - NORMAS DA REVISTA



Supportive Care in Cancer

Instructions for Authors

Scope

Supportive Care in Cancer publishes papers devoted to medical, technical and surgical topics as they relate to supportive therapy and care that supplements or substitutes basic cancer treatment at all stages of the disease. The journal focuses on papers and reviews that report on intervention studies and policy-related issues to management-related toxicities and other supportive care endpoints.

Papers devoted to nursing, rehabilitative, psychosocial and spiritual issues of support are also considered for publication.

The journal's Editorial Board has placed a low priority on pilot research of interventions or instrument development studies. Due to the large, existing base of literature concerning cancer patients' needs for supportive care, papers reporting on these issues will no longer be considered. The journal is dedicated to publishing supportive care intervention studies that address patients' needs. The journal does not publish papers that focus on tumor outcomes.

Types of Papers

- Original Articles – body text is limited to 3500 words. There may be 45 references and no more than six figures/tables.
- Review Articles – generally solicited by the editors but unsolicited proposals containing an abstract and outline can be sent to the editors for consideration. The word limit for Review Articles is up to 4,000 words for body text (excludes figures, charts, references, abstract). There may be up to 65 references. Methodological guidelines include:
 - CONSORT for randomised clinical trials (e.g. report refusals and drop outs to evaluate bias)
 - STARD for studies of diagnostic accuracy
 - PRISMA or MOOSE for systematic reviews and meta-analysis
 - STROBE for epidemiology
 - COREQ for qualitative research
- Letter to the Editor – SCC occasionally accepts letters to the editor pertaining to articles published in the Journal. These should not exceed 1000 words body text and will be passed to the authors of the article to which the comment applies to solicit a response. There may be up to 10 references.
- Commentary – articles should be on innovative areas or opportunities for further research. The body text is limited to 1,000 words. There may be up to 20 references, and one figure or chart.

Title Page

- The title page should include:
- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title

The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country

- A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author

If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their email

address unless specifically requested.

Abstract

- Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:
- Purpose (stating the main purposes and research question), methods
Results, Conclusion.

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text

Text Formatting

- Manuscripts should be submitted in Word.
- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets.

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article:

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol*

1. 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

- Article by DOI:

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med.* <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

- Book :

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

- Book chapter:

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

- Online document:

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term **Fig.** in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, tc., as coordinate points in graphs

ANEXO II - CONSORT

Statement - CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial

Section/Topic	Item nº.	Checklist Item	Reported Page nº
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	4 - 5
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	10 - 23
	2b	Specific objectives or hypotheses	26
Methods			
Trial design	3 a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	34 – 36
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Not applicable
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	34
	4b	Settings and locations where the data were collected	34
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	34 – 36
Outcomes	6 a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	36 - 37
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Not applicable
Sample size	7 a	How sample size was determined	34
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Not applicable
Randomisation:			
Sequence generation	8 a	Method used to generate the random allocation sequence	Not applicable
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	Not applicable
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Not applicable
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	Not applicable

Section/Topic	Item n°.	Checklist Item	Reported Page n°
Blinding	11 a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Not applicable
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Not applicable
Statistical methods	12 a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	36
	12 b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	Not applicable
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13 a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	36
Recruitment	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	36
	14 a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	34
	14b	Why the trial ended or was stopped	Not applicable
Recruitment	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	41
A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	Not applicable
Outcomes and estimation	17 a	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	36
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Not applicable
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	Not applicable
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	Not applicable
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	40

Section/Topic	Item n°.	Checklist Item	Reported Page n°
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	36 - 37
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	37 - 40
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	34
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	Not applicable
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	Not applicable