

# **Ângulo de fase e variabilidade da frequência cardíaca como preditores de aptidão física e funcionalidade em mulheres sobreviventes de cancro da mama**

**Dissertação apresentada para obtenção do grau de  
Mestre em Atividade Física em Populações Especiais**

**Alexandre António Ferreira Martins**

**Orientadores**

**Professora Doutora Rita Santos Rocha**

**Professor Doutor Nuno Pimenta**

**Julho de 2020**

## Agradecimentos

*“Trabalha como se tudo dependesse de ti,  
e confia como se tudo dependesse de Deus.”*

Santo Inácio de Loyola

No final desta etapa, mas não deste caminho de carreira académica, sinto-me preparado para abraçar novos projetos, que me proporcionem experiências enriquecedoras e novos conhecimentos. As palavras serão sempre poucas para agradecer a muitos que tornaram possível a conclusão desta etapa, mais que conhecimentos, a vossa amizade ficará para sempre guardada no meu coração. Sem qualquer tipo de financiamento, seria impossível sem a ajuda de todos concretizar este projeto que culmina com esta dissertação.

Aos meus orientadores, **Professora Doutora Rita Santos Rocha e Professor Doutor Nuno Pimenta**, que nos momentos mais difíceis conseguiram tornar as minhas ideias mais simples e claras, pelas palavras de coragem que me transmitiram ao longo deste ano curricular e pelas sugestões de melhoria ao longo das revisões dos vários artigos, *o meu Muito Obrigado*. Termina um ciclo na carreira académica, mas tenho a certeza que nasce uma amizade.

Às **participantes do Programa Laço Forte**, as minhas palavras nunca irão conseguir expressar o que senti e o que sinto com a vossa entrega, disponibilidade e ajuda em todo este caminho. Ainda que a presente dissertação apenas reporte a nossa ligação a um dia especial, o dia 8 de fevereiro de 2020, nunca é demais salientar que a nossa ligação se estendeu por mais tempo, apenas interrompida por um vírus oriundo da China. Tenho a certeza que não irá ser a pandemia a cortar estes laços de amizade que se criaram ao longo destas semanas. O meu objetivo foi sempre ajudar-vos com o meu conhecimento. A todas vós, sem exceção, o meu *Muito Obrigado*. Estarei sempre cá para vos ajudar.

À **Dra. Manuela Lourenço Marques**, Presidente da Associação Nacional de Doentes Linfáticos, a sua determinação foi contagiante, este sim, um contágio muito positivo. A sua paixão em ajudar esta população tocou-me desde o primeiro dia em que a conheci. Nunca desanimou quando os problemas começaram a surgir, nunca! Ajudou-nos em muitos momentos, mas destacaria o momento do recrutamento, em que conseguiu levar este projeto a muitas pessoas e claro, o momento de termos um espaço para realizar todas as avaliações, estive sempre lá, esta é a verdade. Atrevo-me a dizer que foi uma peça fundamental na realização deste projeto, *o meu*

*Muito Obrigado.* Tenho a certeza que fica a amizade e a possibilidade de cooperação em futuros projetos.

Ao **Studeo20 – Centro de Estudos, explicações e formação**, na pessoa da **Dra. Renata Lima**, pela disponibilidade demonstrada na cedência do espaço no dia da apresentação do programa e no dia das avaliações, sem nos pedir contrapartidas. Seria muito difícil, para não dizer impossível, realizar as avaliações noutra espaço, o que poderia comprometer todo este trabalho. A forma como nos queria entregar a chave sem nos conhecer de lado nenhum foi um gesto que jamais esquecerei, o meu *Muito Obrigado*.

À **Clínica das Conchas – Medicina, Desporto e Reabilitação, Lda.**, na pessoa do **Doutor Rodrigo Ruivo**, pela ajuda demonstrada deste o primeiro momento, desde a primeira chamada realizada em janeiro de 2020 em que ficou clara a forma como pretendia ajudar. Foram muitos os momentos onde foi essencial, mas destacaria dois momentos, o dia das avaliações, pela cedência do espaço, mas também por nos permitir guardar o material nas suas instalações e claro, a cedência da sala das aulas de grupo, de forma absolutamente generosa. A sua amizade e disponibilidade ficarão para sempre guardadas no meu coração, por todos estes contributos e outros que não estão aqui mencionados, o meu *Muito Obrigado*. Espero ter a oportunidade de voltar a colaborar consigo em futuros projetos.

À **Dra. Fernanda Gabriel**, médica fisiatra do Hospital de Santa Maria, que ajudou na divulgação do programa Laço Forte e sempre que necessário ajudou no esclarecimento de algumas questões relacionadas com medicamentos ou com os tipos de tratamentos que as participantes inscritas tinham realizado, o meu *Muito Obrigado*. Será um privilégio para mim poder voltar a colaborar consigo em futuros projetos neste tipo de população.

À **Professora Fátima Ramalho**, as palavras serão sempre poucas para lhe agradecer tudo o que fez para que este projeto acontecesse. Ainda me lembro da nossa conversa, no seu gabinete, sobre o *projeto sai da concha* e sobre se tínhamos capacidade de voltar a realizar algo similar. Muitas foram as conversas, os desabafos e os elogios, mas nada se compara à sua proatividade e iniciativa, sempre que era necessário estava presente, nem que fosse à distância de um telefonema. Recordo um episódio em especial, o momento em que não tínhamos bastões para a caminhada nórdica, as voltas que demos para que nunca faltasse nada. Obrigado pela resiliência, provou-me que a sorte só vem antes de trabalho no dicionário, por tudo isto e muito mais, o meu *Muito Obrigado*. Tenho a certeza que nasceu uma bonita amizade.

Ao meu amigo **Artur Santos**, não poderia esquecer-me das horas que passámos no teu gabinete a reparar os cardiofrequencímetros, as horas que passámos a verificar todo o material que eu necessitaria para o projeto. Muitos foram os dias em que saíste do teu gabinete horas depois do teu horário normal, apenas para ajudar. Este tipo de atitudes só se verificam quando existe uma verdadeira amizade. Agradeço-te ainda por ouvires os meus desabafos durante estes momentos, por tudo isto, o meu *Muito Obrigado*. Conta comigo para te voltar a *chatear* em futuras investigações.

Ao meu amigo **Tiago Costa, “Mérito”**, agradeço a Deus por nos ter colocado no mesmo caminho e de ter dado a oportunidade de realizar este trabalho contigo. Não consigo quantificar o número de vezes que partilhámos emoções, preocupações e conquistas que fomos alcançando. Ajudaste-me a não perder a força quando em alguns momentos ela se começava a perder, obrigado por me ouvires mesmo quando era um *chato*. Meu bom amigo, o meu *Muito Obrigado* por tudo isto e muito mais, iremos certamente voltar a um lugar onde idealizamos muitos dos aspetos deste trabalho, para comer uma bifana à *Tia Cristina*.

Ao **Professor Doutor António Moreira**, pelas conversas informais que tivemos ao longo deste ano letivo, acalmou-me em muitos momentos. Obrigado pelas palavras sábias, reflexo da experiência de vida, que me transmitiu quando estava desorientado, agradeço-lhe ainda pela ajuda na exploração dos dados no SPSS, o meu *Muito Obrigado*. Será sempre para mim, um orgulho, trabalhar consigo.

Ao meu amigo **Rúben Francisco**, agradeço-te pelo apoio e amizade que sempre me transmitiste. Ainda me lembro das tardes que passávamos na biblioteca, sempre à procura do melhor conhecimento possível. Obrigado pelas dicas e pelas sugestões meu amigo, como já te disse anteriormente, temos uma certa apetência natural para estudar variáveis semelhantes, espero que um dia as possamos estudar juntos. O meu *Muito Obrigado* pela tua amizade.

Ao **Doutor Rafael Oliveira**, a que posso chamar Rafael, agradeço por todas as conversas que tivemos no nosso gabinete e por ter sempre uma palavra de reconforto perante algumas preocupações. A forma como se mostrou disponível desde a primeira hora em ajudar nas avaliações, mesmo tendo de realizar uma viagem das Caldas da Rainha para Lisboa, demonstra bem o seu carácter e a sua personalidade. Obrigado pela paciência que teve para me ajudar a extrair os dados das avaliações de bioimpedância, por todos estes motivos e outros, o meu

*Muito Obrigado.* Tenho a certeza de que em breve estaremos juntos noutras batalhas da nossa carreira académica.

Ao **Professor Doutor João Brito**, ao qual nunca terei palavras para agradecer todo este processo. Bonita foi hora em que consegui ver que eu precisava de sair da zona de conforto, de ir para zonas desconhecidas para mim, por muito que lhe custasse e que me custasse a mim. Agradeço-lhe por ter confiado e apoiado a minha decisão e nunca a ter questionado. Agradeço-lhe todos os contributos que me deu e que foram fundamentais para a conclusão desta dissertação. À semelhança do nosso amigo Rafael, o Professor também desde a primeira hora demonstrou uma grande vontade em ajudar na sessão de avaliação, um gesto que fez graças à nossa amizade. Por tudo isto e por muito mais que a história da vida se encarregou de guardar, o meu *Muito Obrigado*. Tenho a certeza que posso contar consigo em etapas que se aproximam.

À **minha família**, por me ter dado a oportunidade de possuir uma educação cristã, por me ter ensinado determinados valores, que vão muito para além dos adquiridos no ensino superior. Agradeço ainda por nunca me terem cobrado as horas de ausência durante o meu percurso académico quer na licenciatura, quer agora durante o mestrado, acreditem que nunca são esquecidos, a todos, o meu *Muito Obrigado*.

À minha querida **noiva Margarida**, que me ensina todos os dias o caminho das grandes perguntas e dos grandes desafios, agradeço-te a forma como te entregaste aos problemas e às preocupações que tive durante esta etapa. Obrigado por me acompanhares em todos os momentos desta dissertação, mesmo em cima de semanas duras de trabalho estavas sempre disposta a ajudar-me, nomeadamente nas sessões de avaliação, nas sessões de caminhada nórdica aos sábados de manhã e em verificar questões jurídicas que pudessem suscitar algumas dúvidas. Foste uma componente essencial neste projeto e quero que faças parte integrante de futuros projetos, a nível profissional e a nível pessoal, para que na nossa casa os problemas e as conquistas sejam sempre dos dois. Quis Deus colocar-te no meu caminho no ano de 2011, por isso peço-lhe que este caminho possa ser sempre feito a três, *Muito Obrigado* por me ajudares concluir esta etapa, tu bem sabes o quão importante foi.

Pelo que ficou exposto ao longo das últimas páginas, este trabalho embora de carácter individual só foi possível graças a ajuda de muitas pessoas, queria também agradecer **a outras pessoas** que não estão mencionadas, mas que de alguma forma contribuíram para a conclusão deste trabalho, o meu *Muito Obrigado*.

## Índice Geral

|  |      |
|--|------|
| Agradecimentos .....   | ii   |
| Índice Geral .....   | vi   |
| Índice de Figuras .....  | ix   |
| Índice de Tabelas.....   | ix   |
| Abreviaturas.....  | x    |
| Resumo.....  | xii  |
| Abstract .....   | xiii |
| Capítulo 1. Introdução.....  | 1    |
| 1.1. Enquadramento.....  | 1    |
| 1.2. Apresentação do Problema.....   | 5    |
| 1.3. Objetivos do Trabalho .....   | 6    |
| 1.4. Hipóteses Levantadas.....   | 6    |
| 1.5. Organização do Trabalho .....   | 7    |
| Capítulo 2. Estudo 1 – Efeitos de programas de exercício físico no ângulo de fase em doentes oncológicos: uma revisão sistemática..... | 8    |
| 2.1. Introdução .....  | 8    |
| 2.2. Objetivos .....   | 10   |
| 2.3. Métodos .....   | 11   |
| 2.3.1. Protocolo.....  | 11   |
| 2.3.2. Critérios de Elegibilidade.....   | 11   |
| 2.3.3. Critérios de Exclusão .....   | 11   |
| 2.3.4. Fontes de informação e estratégia de pesquisa .....   | 12   |
| 2.3.5. Seleção dos estudos .....   | 12   |
| 2.3.6. Extração dos dados .....  | 12   |
| 2.3.7. Resultado em estudo .....   | 13   |
| 2.3.8. Risco de enviesamento dos estudos .....   | 13   |

|   |    |
|---|----|
| 2.4. Resultados .....   | 14 |
| 2.4.1. Seleção e características dos estudos .....  | 14 |
| 2.4.2. Características dos programas de exercício .....   | 15 |
| 2.4.3. Risco de enviesamento.....   | 16 |
| 2.4.4. Efeitos das intervenções no ângulo de fase.....  | 17 |
| 2.5. Discussão .....  | 18 |
| 2.7. Limitações do estudo .....   | 22 |
| 2.8. Conclusão .....  | 22 |
| Capítulo 3. Estudo 2 – Comparação dos parâmetros de composição corporal e de capacidade funcional em função do ângulo de fase em mulheres sobreviventes de cancro da mama: um estudo transversal..... | 24 |
| 3.1. Introdução.....  | 24 |
| 3.2. Objetivos .....  | 28 |
| 3.3. Métodos .....  | 28 |
| 3.3.1. Caracterização da Amostra .....  | 28 |
| 3.3.2. Procedimentos e Materiais Utilizados .....   | 29 |
| 3.3.2.1. Avaliações Antropométricas .....   | 29 |
| 3.3.2.2. Avaliação da Bioimpedância Elétrica.....   | 30 |
| 3.3.2.3. Testes da capacidade funcional .....   | 30 |
| 3.3.4. Análise Estatística.....   | 31 |
| 3.4. Resultados .....   | 33 |
| 3.4.1 Características gerais.....   | 33 |
| 3.4.2. Testes da capacidade funcional .....   | 35 |
| 3.4.3. Análise da Bioimpedância elétrica .....  | 36 |
| 3.5. Discussão.....   | 37 |
| 3.6. Limitações .....   | 42 |
| 3.7. Conclusão .....  | 42 |

|   |     |
|---|-----|
| Capítulo 4. Estudo 3 – Relação entre a capacidade funcional e a variabilidade da frequência cardíaca em sobreviventes de cancro da mama: um estudo transversal..... | 44  |
| 4.1. Introdução.....  | 44  |
| 4.2. Objetivos.....   | 48  |
| 4.3. Métodos.....   | 48  |
| 4.3.1. Caracterização da Amostra.....   | 48  |
| 4.3.2. Procedimentos e Materiais Utilizados.....  | 48  |
| 4.3.2.1. Avaliações Antropométricas.....  | 49  |
| 4.3.2.2. Avaliação do Sistema Nervoso Autónomo.....   | 49  |
| 4.3.2.3. Testes da capacidade funcional.....  | 50  |
| 4.3.4. Análise Estatística.....   | 50  |
| 4.4. Resultados.....  | 52  |
| 4.4.1. Características gerais.....  | 52  |
| 4.4.2. Testes da capacidade funcional.....  | 54  |
| 4.4.3. Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca.....   | 55  |
| 4.5. Discussão.....   | 57  |
| 4.6. Limitações.....  | 62  |
| 4.7. Conclusão.....   | 62  |
| Capítulo 5. Conclusões Gerais e Recomendações.....  | 64  |
| 5.1. Conclusão Geral.....   | 64  |
| 5.2. Recomendações para Estudos Futuros.....  | 66  |
| 5.3. Recomendações para a Prática.....  | 67  |
| Referências Bibliográficas.....   | 68  |
| Anexos.....   | 104 |
| I – Parecer da comissão de ética.....   | 104 |
| II – Consentimento informado.....   | 105 |
| III – Flyer para promoção do projeto.....   | 106 |
| IV – Cartaz para promoção do projeto.....   | 107 |

## Índice de Figuras

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Origem gráfica do ângulo de fase, com a respetiva relação entre a Impedância, resistência, reactância, adaptado de Kyle e colaboradores (55). ..... | 9  |
| Figura 2 - Fluxograma do desenho de estudo.....  | 14 |
| Figura 3 - Cálculo da variabilidade da frequência cardíaca com base nos intervalos RR do complexo QRS, adaptado de Visnovcova e colaboradores (70). .....      | 46 |

## Índice de Tabelas

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Estratégia de pesquisa utilizada. ....  | 12 |
| Tabela 2 - Risco global de enviesamento para um resultado específico, adaptado de Sterne e colaboradores (130). .....      | 13 |
| Tabela 3 - Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática. ....  | 15 |
| Tabela 4 - Análise do risco de enviesamento dos estudos incluídos na revisão sistemática com a ferramenta RoB 2 (130)..... | 17 |
| Tabela 5 - Plano operacional de variáveis do estudo 2.....   | 32 |
| Tabela 6 - Características demográficas e de composição corporal. ....   | 34 |
| Tabela 7 - Características clínicas das sobreviventes de cancro da mama em estudo. ....                                    | 35 |
| Tabela 8 - Resultados dos testes da capacidade funcional nos grupos em estudo. ....  | 36 |
| Tabela 9 - Parâmetros de bioimpedância elétrica registados no estudo.....  | 37 |
| Tabela 10 - Plano operacional de variáveis do estudo 3.....  | 51 |
| Tabela 11 - Características demográficas e de composição corporal. ....  | 53 |
| Tabela 12 - Características clínicas das sobreviventes de cancro da mama em estudo. ....                                   | 54 |
| Tabela 13 - Resultados dos testes da capacidade funcional e dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca. ....   | 55 |
| Tabela 14 - Correlações entre as variáveis em estudo.....  | 56 |
| Tabela 15 - Modelo de predição dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca.....                                 | 57 |

## Abreviaturas

- ACT – Água Corporal Total;
- AdF – Ângulo de Fase;
- ADN - Ácido Desoxirribonucleico;
- AEC – Água Extracelular;
- AIC – Água Intracelular;
- BIA – Bioimpedância elétrica;
- CM – Cancro da Mama;
- DEXA - Densitometria computadorizada por absorciometria radiológica de dupla energia;
- UE – União Europeia;
- FCM - Frequência Cardíaca Máxima;
- GC – Grupo de Controlo;
- GFR - Grupo de Treino de Força Resistente;
- GTA - Grupo de Treino Aeróbio;
- HF - *High frequency* - Alta Frequência;
- Hz – Hertz;
- IC - Insuficiência Cardíaca;
- Intervalo RR – Distância temporal entre dois picos da onda R;
- IMC – Índice de Massa Corporal;
- Kg – Quilogramas;
- KHz – Kiloherzt;
- L – Litros;
- LF - *Low Frequency* - Baixa Frequência;
- M – Metros;
- MCC – Massa Celular Corporal;
- MIG - Massa Isenta de Gordura;
- Ms – Milissegundos;
- pNN50 – Percentagem do número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms;
- PSE - Percepção Subjetiva de Esforço;
- SDNN - Desvio padrão de todos os intervalos RR normais;
- SNA – Sistema Nervoso Autónomo;

- SNP – Sistema Nervoso Parassimpático;
- SNS – Sistema Nervoso Simpático;
- R – Resistência;
- RCT - *Randomized Clinical Trials* - Ensaios Clínicos Randomizados;
- RMSSD – Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN;
- VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca;
- Xc – Reactância;
- Z – Impedância.

## Resumo

**Título:** Ângulo de fase e variabilidade da frequência cardíaca como preditores de aptidão física e funcionalidade em mulheres sobreviventes de cancro da mama.

**Autores:** Alexandre Martins, Rita Santos Rocha e Nuno Pimenta.

O cancro da mama teve em 2018 um registo de 2,088,849 novos casos a nível mundial e 626,679 mortes atribuídas à mesma doença. Em Portugal, os números de 2018 revelam que foram diagnosticados 58,199 novos casos, onde 6,974 casos eram referentes a este tipo de cancro, sendo que 1,748 (6%) doentes não conseguiram sobreviver. Os efeitos secundários dos tratamentos promovem uma desregulação do sistema nervoso autónomo e alterações na composição corporal. De forma a conseguir verificar tais efeitos, a literatura destaca dois métodos: *i) a bioimpedância elétrica*, um método não invasivo e de fácil utilização, que calcula o *ângulo de fase* que parece refletir a integridade da parede celular; e *ii) a variabilidade da frequência cardíaca* que expressa a resposta do sistema nervoso autónomo ao *stress*, fornecendo assim informação sobre o controlo autonómico cardíaco.

O presente trabalho teve como objetivos: *i) verificar os efeitos de intervenções com programas de exercício físico no valor do ângulo de fase em sobreviventes de cancro; ii) verificar a existência de diferenças significativas entre grupos, com um ângulo de fase  $\leq 5,6^\circ$  e um ângulo de fase  $> 5,6^\circ$  nos parâmetros funcionais e de água corporal; e iii) verificar a existência de relação entre o controlo autonómico cardíaco e os parâmetros funcionais.* Foram analisadas 25 sobreviventes de cancro da mama com média de idades de  $50,8 \pm 8,8$  anos. Os parâmetros da bioimpedância foram obtidos através do *In Body S10* a uma frequência de 50 kilohertz e os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca foram obtidos através do *Polar RS800Cx* e realizaram-se quatro testes da capacidade funcional.

O grupo com um ângulo de fase superior a  $5,6^\circ$  evidenciou ter valores superiores do rácio entre a água extracelular e a água corporal total ( $p=0,001$ ). Os resultados sugerem uma relação entre o “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos” e o índice de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca ( $r=0,458$ ;  $p=0,021$ ).

Valores mais altos no ângulo de fase sugerem maior integridade celular e um menor nível de edema. Parece existir uma relação entre níveis superiores de força nos membros inferiores e uma maior ativação parassimpática em repouso.

**Palavras-chave:** Cancro da mama; Exercício físico; Bioimpedância; Ângulo de fase; Variabilidade da frequência cardíaca.

## Abstract

**Title:** *Phase angle and heart rate variability as predictors of physical fitness and function in women survivors of breast cancer.*

**Authors:** *Alexandre Martins, Rita Santos Rocha e Nuno Pimenta.*

*In 2018 there was a worldwide record of 2.088.849 new breast cancer cases and 626.679 deaths attributed to the same disease. In Portugal in 2018 there were 58.199 new cases were diagnosed, and 6.974 cases were related to this kind of cancer, with 1.748 (6%) patients non-surviving. The side effects of the treatments promote an autonomous deregulation of the nervous system and changes in body composition. In order to be able to verify such effects, the literature stands out two methods: i) electrical bioimpedance, a non-invasive and user-friendly method that calculates the phase angle that seems to reflect the integrity of the cell wall; and ii) the heart rate variability that express the autonomous nervous system response to stress, thus providing information on cardiac autonomic control.*

*The objectives of this study were: i) to verify the effects of interventions with physical exercise programs on the value of the phase angle in cancer survivors; ii) to verify significant differences between groups, with a phase angle  $\leq 5.6^\circ$  and a phase angle  $> 5.6^\circ$  in the parameters of functionality and body water; and iii) to verify the existence of a relationship between the autonomic cardiac control and the functional parameters. Twenty-five breast cancer survivors with a mean age of  $50.8 \pm 8.8$  years were analyzed. The bioimpedance parameters were obtained through In Body S10 at a frequency of 50 kilohertz, and the heart rate variability parameters were obtained through Polar RS800Cx, and four functional capacity tests were performed.*

*The group with a phase angle higher than  $5.6^\circ$  showed higher values of the ratio between extracellular water and total body water ( $p=0.001$ ). The results suggest a relationship between the test of lifting and sitting of the chair and the high frequency index of heart rate variability ( $r=0.458$ ;  $p=0.021$ ).*

*Higher values in the phase angle suggest higher cellular integrity and a lower level of edema. There seems to be a relationship between higher levels of strength in the lower limbs and a higher parasympathetic activation at rest.*

**Key-words:** *Breast cancer; Physical exercise; Bioimpedance; Phase angle; Heart rate variability.*

## Capítulo 1. Introdução

### 1.1. Enquadramento

O *cancro* é uma designação que engloba centenas de doenças que partilham, como elemento comum, o crescimento e a proliferação celular de forma anormal e descontrolada e que podem, em algumas situações, alastrar para locais anatómicos distantes (1). Assim, surgirá um *cancro* quando as células, num determinado local anatómico, estão com o seu ácido desoxirribonucleico (ADN) danificado promovendo um crescimento e uma proliferação anormal, sem que, em momento algum, ocorra o processo de apoptose (morte celular) e a reparação do ADN, mantendo dessa forma um contínuo crescimento formando células anómalas que o organismo não necessitaria (2–4). Estas células cancerígenas podem deslocar-se para outras regiões anatómicas, através da corrente sanguínea ou dos vasos linfáticos, onde começam a crescer e a formar novos tumores, este processo denomina-se por metastização (4,5). Este é um dos aspetos mais temíveis do cancro, que tem como principal obstáculo a heterogeneidade biológica das células cancerígenas na neoplasia primária e na metástase, este ambiente tumoral pode modificar a resposta de uma célula tumoral à terapêutica efetuada (5). Deste modo, estamos perante um grande problema de saúde pública em todo o mundo (6), que em 2019 foi a segunda causa de morte, por exemplo, nos Estados Unidos da América (7) e em Portugal (8).

O cancro da mama (CM) teve em 2018 um registo de 2,088,849 novos casos a nível mundial e 626,679 mortes atribuídas à doença (9). Em Portugal, os números de 2018 revelam que foram diagnosticados 58,199 novos casos de cancro, onde 6,974 casos eram referentes a este tipo de cancro, sendo que 1,748 (6%) doentes não conseguiram sobreviver (10). Recentemente, Armaroli e colaboradores (11) revelaram que no ano de 2018, na união europeia (UE), registaram-se 4,2 milhões de novos casos de cancro. Sendo que o CM contribuiu para 12,4% do número total de casos, ou seja, cerca de 552,523 casos entre mulheres de todas as idades, acabando por provocar 137,707 mortes (12). A taxa de mortalidade em doentes com CM tem diminuído nos últimos anos (13), mas devido às recentes alterações demográficas na europa esta tendência pode alterar-se (11). É fundamental implementar programas de rastreio com um alvo populacional definido, com um intervalo temporal definido e um acompanhamento por parte dos médicos de família, para que os níveis de mortalidade possam reduzir-se cada vez mais (14,15).

Os motivos que explicam a formação de um CM ainda não são bem conhecidos, mas podem estar associados a muitos fatores (16). Estima-se que cerca de 50% das mulheres que

acabam por desenvolver um cancro ao longo da sua vida não têm qualquer fator de risco associado, para além do facto de serem mulheres e da idade aumentar (16). A história familiar também é um fator de risco para o desenvolvimento de CM, mas apenas 5 a 10% das mulheres que desenvolvem CM têm uma verdadeira predisposição hereditária, assim, o risco global para se desenvolver CM tendo um familiar direto com CM é de 1,5 a 3 vezes superior ao risco normal (16). Por vezes, a explicação para esta relação hereditária reside num fator genético inexplicável, numa exposição ambiental partilhada ou em ambos os fatores (16). As mutações herdadas nos genes com uma maior sensibilidade ao CM (*BRCA1* e *BRCA2*) estão associadas a um aumento significativo no risco de CM, representando 5 a 10% de todos os CM, ou seja, mulheres portadoras deste tipo de mutação têm um risco acrescido de desenvolver CM de 26% para o *BRCA1* e 85% para o *BRCA2* (17). Outro fator de risco com uma elevada prevalência nos casos de CM é o fator hormonal, onde o desenvolvimento do CM está muito relacionado com as hormonas reprodutoras femininas, principalmente com o estrogénio (16,18). Uma idade precoce no aparecimento da primeira menarca, uma primeira gravidez tardia e uma idade tardia no início da menopausa aumentam significativamente o risco de desenvolver CM (16). As mulheres que se submetem a uma remoção dos ovários e que não realizam terapia hormonal atingindo a menopausa de forma precoce possuem um risco significativamente menor de desenvolver CM (19). Cada ano de atraso no surgimento da primeira menarca diminui o risco de CM em 20% (16). Existem ainda outros fatores de risco, nomeadamente, uma elevada densidade mamária, que se consegue quantificar através da mamografia e a exposição a agentes tóxicos, como por exemplo as radiações ionizantes (16).

Também as dietas com elevado teor de gorduras estão associadas ao desenvolvimento de CM em comparação com as dietas com baixo teor de gordura (16). No entanto, uma meta-análise que incluiu oito estudos epidemiológicos prospetivos (20), não conseguiu identificar uma associação entre a ingestão de gordura e o risco de CM em mulheres adultas. A obesidade não está apenas associada a um aumento do risco de CM, como também a um aumento da mortalidade, assim como as mulheres com um índice de massa corporal (IMC)  $\geq 31,1$  têm um risco 2,5 vezes superior de desenvolver CM do que aquelas com  $\text{IMC} \leq 22,6$  (21). Existe assim uma grande necessidade e oportunidade de prevenir o aparecimento de CM através da mudança do estilo e de hábitos de vida mais saudáveis, como por exemplo a prática regular de exercício físico (22).

Uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu 38 estudos (23), teve como objetivo verificar se a prática de exercício físico ou de atividade física (sem uma organização

formal da sessão) promovia uma diminuição do risco de desenvolver CM. O estudo relatou três conclusões importantes, em primeiro lugar, verificou que o aumento dos níveis de atividade física conduziam a uma redução do risco de CM, independentemente do tipo de atividade física ou exercício físico, do nível de gordura corporal, da existência de menopausa e do estado dos recetores hormonais; em segundo lugar, verificou que as mulheres que realizaram terapia hormonal não tiveram qualquer redução do risco de CM associado à atividade física e em terceiro lugar, refere que uma mulher que seja fisicamente inativa e que modifique o seu estilo de vida, passando a realizar pelo menos 150 minutos de atividade física por semana, consegue reduzir o risco de CM em 9% ao longo da sua vida. No mesmo sentido, outras duas meta-análises evidenciaram uma associação entre a prática de atividade física e a diminuição do risco de desenvolver CM (24,25), embora uma das revisões (25), não registasse qualquer associação entre a prática de atividade física com a diminuição do risco de CM antes da menopausa. Vários são os estudos que demonstram que o exercício físico promove uma diminuição do risco de desenvolver CM ao longo da vida (26–28) e que promove benefícios após a realização dos tratamentos associados ao CM (29–31).

Os tratamentos utilizados de modo mais frequente em doentes com CM, são a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia e a terapia hormonal (32). O planeamento do tratamento deve contemplar diversos fatores, tais como, o tipo de CM, a idade no momento do diagnóstico, o estado da menopausa, a dimensão do tumor e o estadio do cancro (33). A transição dos tratamentos para os cuidados após-tratamentos é fundamental para que se evite o aparecimento de outras patologias (34,35). Os efeitos secundários relacionados com os tratamentos são prejudiciais em diversas vertentes, nomeadamente, na qualidade de vida, uma vez que existe uma diminuição da autonomia e da capacidade funcional (36–38), na função cognitiva (39), no estado do humor (34), na sensação de fadiga (40,41), na função cardíaca, nomeadamente na desregulação do sistema nervoso autónomo (SNA) (42–45) e na composição corporal, nomeadamente na perda de massa muscular (46–48).

Nos últimos anos a avaliação da composição corporal através da bioimpedância elétrica (BIA) tem adquirido um especial relevo na prática clínica (46,49,50). É um método não invasivo de fácil utilização, amplamente utilizado para avaliar a composição corporal (por exemplo, massa gorda, massa muscular ou a massa isenta de gordura [MIG]) (51), adquirindo um relevo na comunidade científica a partir de 1985 (52). Este método utiliza a passagem de uma corrente elétrica de baixa frequência e fundamenta-se no princípio de que estruturas fluidas e celulares fornecem diferentes níveis de resistência à passagem da corrente elétrica, a que se chama

impedância (Z) (53), evidenciando dois vetores, denominados resistência (R) e reactância (Xc), ambos medidos em ohms ( $\Omega$ ) (54,55). Um dos parâmetros que a BIA quantifica é o ângulo de fase (AdF), calculado através dos valores R e Xc (56). Nos últimos anos, este parâmetro tem adquirido uma especial atenção por parte de médicos, investigadores e profissionais do exercício físico uma vez que parece refletir a saúde e massa celular e a integridade da parede celular (56), sendo um indicador do estado geral da doença, um preditor da progressão da mesma (57,58) e da mortalidade (59). Para além destes parâmetros a BIA quantifica outros parâmetros clínicos relevantes, nomeadamente, a quantidade de água presente nos vários compartimentos hídricos (47,60), o que permite assim calcular rácios entre estes (61,62) e a massa celular corporal (MCC) (63).

Como descrito anteriormente, os tratamentos realizados em sobreviventes de CM provocam, frequentemente, uma disfunção no SNA (42–45). A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida da resposta do SNA ao stress, fornecendo informação sobre o controlo autonómico cardíaco e sobre a regulação entre o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP) (64). A VFC tem o potencial de fornecer informações adicionais sobre várias condições clínicas (65–68), sendo um processo não invasivo, tendo por base as variações da distância temporal entre dois picos da onda R (intervalos entre batimentos cardíacos sucessivos) do complexo QRS (69,70), esta disfunção do controlo autonómico é um problema que afeta cerca de 80% dos doentes de cancro (71). Caro-Morán e colaboradores procuraram verificar eventuais diferenças nos registos da VFC entre mulheres sobreviventes de CM e mulheres aparentemente saudáveis (72). Os resultados do estudo revelaram que as mulheres sobreviventes de CM apresentavam uma frequência cardíaca de repouso mais elevada e menores valores de VFC, sugerindo como possível explicação para este desequilíbrio autonómico cardíaco os tratamentos realizados.

Perante a possibilidade de que, passados 9 anos do final dos tratamentos ser mais provável a mulher sobrevivente de CM ter problemas relacionados com doenças cardiovasculares do que ter uma recorrência de cancro (73), torna-se essencial avaliar a função cardíaca nesta população após os tratamentos.

Do que fica exposto, é essencial monitorizar nos sobreviventes de CM a composição corporal, através do método BIA e o controlo autonómico cardíaco, através do método da VFC. Da literatura existente até à presente data, ainda são necessários mais estudos que realizem este tipo de avaliações em sobreviventes de CM (69,74) e que verifiquem a possível associação com os parâmetros funcionais através da realização de testes da capacidade funcional.

## 1.2. Apresentação do Problema

A terapêutica associada aos doentes oncológicos tem evoluído muito nos últimos anos (75), no entanto, apesar de melhorar o prognóstico clínico de muitos, tem associado diversos efeitos secundários que mais tarde podem promover outros problemas de saúde (35). A carga tóxica associada aos tratamentos, particularmente com a utilização de medicamentos baseados em *antraciclina* promovem alterações no SNA (76,77). Para além dos efeitos associados a este tratamento, os sobreviventes de CM apresentam outros fatores de risco para desenvolverem problemas de saúde, nomeadamente o excesso de peso e uma elevada inatividade física (78). Perante estes fatores de risco e outros associados ao CM, não é surpreendente que os números da prevalência de doenças cardiovasculares e de mortalidade em sobreviventes de CM continuem elevados (79).

Torna-se necessário implementar novas ferramentas de diagnóstico, que ajudem os profissionais a ter um rigoroso conhecimento da evolução do estado de saúde das sobreviventes de CM. Assim, a VFC e a BIA são dois métodos aptos a fornecer informações clínicas relevantes sobre o estado de saúde dos sobreviventes CM, nomeadamente, da função muscular e celular e do controlo autonómico cardíaco de forma rápida e precisa (80–82).

A VFC consegue fornecer informações sobre o controlo autonómico cardíaco, fornecendo informações sobre a estimulação simpática e parassimpática (64). O tratamento de quimioterapia e a própria intervenção cirúrgica promovem uma diminuição da VFC, indicando uma disfunção do SNA nos sobreviventes de CM (83). No estudo de Zhou e colaboradores (84), verificou-se uma diminuição nos parâmetros da VFC em sobreviventes de cancro, concluindo que aqueles que possuem uma variabilidade superior possuem uma maior esperança de vida. Com base na literatura existente, encontra-se uma associação entre uma maior esperança média de vida e uma maior variabilidade entre cada batimento cardíaco (84–88), torna-se assim essencial uma vigilância ativa dos parâmetros desta variável, de forma a evitar possíveis complicações na fase após os tratamentos.

Relativamente ao método BIA, é eficaz na avaliação do estado físico dos sobreviventes de cancro (50,61,89,90). Fornece indicadores clínicos relevantes, tais como, o AdF (48,60,91,92), a quantidade de água presente nos vários compartimentos hídricos (47,60,93), permitindo assim calcular rácios entre os compartimentos (61,62) e a MCC (63). Um valor inferior a 5,6<sup>o</sup> sugere um comprometimento da função celular, nomeadamente uma fraca integridade e um risco elevado de apoptose celular (58,91). Recentemente, Limon-Miro e colaboradores (46) sugerem

que os sobreviventes de CM que apresentam um valor no AdF superior a 5<sup>o</sup> apresentam superiores taxas de sobrevivência, no entanto, o valor de referência para esta população é de 5,6<sup>o</sup> validado por Gupta e colaboradores em 2008 (48). Foi também registado, que valores inferiores a 5<sup>o</sup> no AdF têm uma forte associação com valores elevados do rácio entre a água extracelular (AEC) e a água corporal total (ACT) ( $p=-0,034$ ), o que evidencia uma prevalência de edema (94).

Apesar de existirem diversos estudos que utilizam estes dois métodos na sua metodologia (69,74,94,95), poucos foram os que realizaram a avaliação em apenas um tipo de cancro (69,72), nomeadamente no CM e que tenham verificado a sua relação com a aptidão física e com a capacidade funcional, que segundo Rikli e Jones (96), pode comprometer o desempenho das atividades diárias normais de forma segura e independente sem um excesso de fadiga.

A presente dissertação pretende robustecer o conhecimento sobre a VFC e os parâmetros de composição corporal em sobreviventes de CM, para que estes métodos possam adquirir uma especial relevância em futuras avaliações de programas de exercício físico realizados com esta população. Pretende ainda compreender o estado do SNA, dos parâmetros de composição corporal, nomeadamente no valor do AdF e dos parâmetros funcionais, através da realização de testes da capacidade funcional, em mulheres sobreviventes de CM.

### **1.3. Objetivos do Trabalho**

Os objetivos do presente trabalho foram os seguintes:

1. Sistematizar os efeitos provocados pelas intervenções com programas de exercício físico no AdF, em doentes oncológicos;
2. Verificar se existem diferenças ou associações nos valores obtidos nos testes da capacidade funcional e parâmetros de bioimpedância, entre grupos de sobreviventes de CM organizados de acordo com o valor corte de referência do AdF para esta população;
3. Verificar a existência de relação entre o controlo autonómico cardíaco, expresso pela VFC e os parâmetros funcionais em mulheres sobreviventes de CM.

### **1.4. Hipóteses Levantadas**

No que diz respeito aos objetivos apresentados, foram levantadas as seguintes hipóteses operacionais:

1. Os estudos incluídos na revisão sistemática, sugerem que os programas de exercício físico ajudam a promover um incremento no valor do AdF em doentes oncológicos;
2. Os grupos de sobreviventes de CM, organizados de acordo com o valor corte de referência do AdF para a população de CM, apresentam diferenças significativas nos testes da capacidade funcional;
3. Os grupos de sobreviventes de CM, organizados de acordo com o valor corte de referência do AdF para a população de CM, apresentam diferenças significativas nos parâmetros de bioimpedância;
4. Os parâmetros funcionais apresentam relação/associação com a VFC em mulheres sobreviventes de CM.

### 1.5. Organização do Trabalho

Este documento encontra-se dividido em 5 capítulos, o capítulo 1 comporta uma introdução, com um enquadramento geral sobre o tema em estudo, uma exposição geral do problema que afeta milhares de sobreviventes de CM, bem como os objetivos e as hipóteses operacionais da dissertação.

No capítulo 2 é apresentado o *estudo 1: “Efeitos de programas de exercício físico no ângulo de fase em doentes oncológicos: uma revisão sistemática”*, que apresenta uma vasta pesquisa nas principais bases de dados com o objetivo de verificar os efeitos de intervenções com programas de exercício físico no AdF em doentes oncológicos. No capítulo 3 é exposto o *estudo 2: “Comparação dos parâmetros de composição corporal e de capacidade funcional em função do ângulo de fase em mulheres sobreviventes de cancro da mama: um estudo transversal”*. Neste estudo são abordadas as principais medidas com associação a parâmetros clínicos relevantes que o método BIA fornece e que terá como objetivo verificar a existência de diferenças ou associações nos valores obtidos nos testes da capacidade funcional e parâmetros de bioimpedância, entre grupos de sobreviventes de CM organizados de acordo com o valor corte de referência do AdF para esta população. No capítulo 4 será descrito o *estudo 3: “Relação entre a capacidade funcional e a variabilidade da frequência cardíaca em sobreviventes de cancro da mama: um estudo transversal”*, que terá como objetivo verificar a existência de relação entre a VFC e os parâmetros funcionais em mulheres sobreviventes de CM. E no capítulo 5 são apresentadas as conclusões gerais do estudo e recomendações para futuras linhas de investigação.

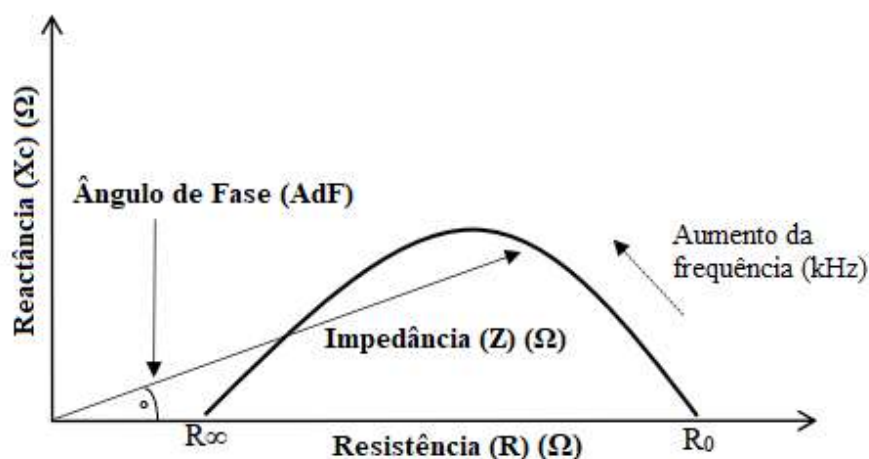
## Capítulo 2. Estudo 1 – Efeitos de programas de exercício físico no ângulo de fase em doentes oncológicos: uma revisão sistemática

### 2.1. Introdução

Um dos métodos para avaliar a composição corporal é a bioimpedância elétrica (BIA) (55), um método não invasivo, com um fácil manuseamento associado, amplamente utilizado para avaliar os parâmetros de composição corporal em doentes oncológicos (91,94,97). A BIA fundamenta-se no princípio de que os diferentes tecidos corporais oferecem diferentes resistências à passagem da corrente elétrica, a que se chama impedância (Z) (53), evidenciando dois vetores, denominados resistência (R) e reactância (Xc), ambos medidos em ohms ( $\Omega$ ) (55).

O vetor R quantifica a oposição ao fluxo da corrente elétrica através dos meios intra e extracelulares, estando diretamente associado ao nível de hidratação desses meios (55). O vetor Xc, também designado por resistência capacitiva, calcula a oposição do fluxo elétrico causada pela capacitância (propriedade de armazenar energia elétrica sob a forma de um campo eletrostático) ao nível das membranas celulares e dos tecidos não iónicos, ou seja, a capacidade de retardar a passagem do estímulo elétrico pelos tecidos (55,98–100). Os tecidos magros são altamente condutores da corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, ou seja, por um lado, apresentam baixa resistência à passagem da corrente elétrica, por outro lado, a gordura, o osso e a pele constituem um meio de baixa condutividade, apresentando portanto, elevada resistência (55,101). Assim, a condutividade da corrente elétrica é diretamente proporcional à ACT (102).

O parâmetro mais aceite clinicamente, determinado através da BIA, é o ângulo de fase (AdF), (Figura 1), calculado através dos valores de R e Xc, ou seja, varia em função destes (56). Nos últimos anos, este parâmetro tem adquirido uma especial atenção por parte de médicos, investigadores e profissionais do exercício físico uma vez que parece refletir a saúde e a massa celular e a integridade da parede celular (56). Expressa tanto a quantidade como a qualidade dos tecidos moles e pode ser definido como o ângulo geométrico formado pela relação entre R e Xc (100) e calculado através do seu arco tangente:  $(Xc/R * 180^\circ / \pi)$  (54,56). O AdF em indivíduos saudáveis varia geralmente entre os 5° e os 7° (63), mas em atletas pode apresentar valores acima dos 9,5° (103).



**Figura 1** - Origem gráfica do ângulo de fase, com a respetiva relação entre a impedância, resistência, reactância, adaptado de Kyle e colaboradores (55).

Durante certos períodos em populações especiais, nomeadamente doentes oncológicos, verificam-se alterações estruturais, ou seja, podem existir parâmetros de impedância que ficam alterados, alterações que podem ser expressas no valor do AdF. Um valor reduzido do AdF indica uma reduzida saúde celular e perda da integridade da membrana celular (104), ou seja, quanto maior o valor do AdF melhor será a vitalidade celular e o estado de saúde (58). Como este parâmetro evidencia a integridade elétrica das membranas celulares do organismo, como diversas doenças e condições patológicas podem originar perturbações nas propriedades elétricas dos tecidos (105–107), o AdF tem vindo a ser utilizado como um parâmetro de controlo no momento do diagnóstico em diversas condições clínicas, nomeadamente, em doentes oncológicos (46,81,91,92,108,109), em doentes a realizar hemodiálise (101), em doentes com cirrose hepática (106), em doentes com bacteremia (110), em doentes diabéticos (111,112), em idosos (113,114) e em atletas (51,115,116).

O AdF tem sido cada vez mais estudado nos sobreviventes de cancro (46,81,91,92,108,109). Hui e colaboradores (117) investigaram a associação entre o AdF e a sobrevivência em doentes de cancro terminal, demonstrando que o incremento de  $1^\circ$  no AdF associa-se a taxas de sobrevivência mais elevadas. Esta associação também se verificou num estudo com diferentes tipos de cancro na fase dos tratamentos (82), onde muitos dos doentes com um valor reduzido do AdF não sobreviveram no período de 1 ano ( $p < 0,001$ ). Em doentes de cancro da cabeça e pescoço, nos estadios III e IV, também se verificou que os doentes com um  $\text{AdF} < 4,733^\circ$  tiveram um menor tempo de vida comparado com os restantes (19,6 meses vs 45

meses,  $p < 0,05$ ) (108). O AdF é assim sugerido como um preditor da sobrevivência (91,109,118–120) e da mortalidade (59,82,121,122).

Diversos estudos relatam que os programas de exercício físico têm apresentado um contributo positivo no AdF, promovendo uma melhor saúde celular (47,51,113,123). Sardinha (54), expõe que o exercício físico ajuda a promover alterações tecidulares, celulares e moleculares de natureza aguda, com impacto nas adaptações de natureza crónica (que se manifestam a longo prazo). Estes resultados têm também sido reportados em estudos na população idosa, nomeadamente o de Souza e colaboradores (113), que analisou 41 mulheres idosas, aleatoriamente divididas em dois grupos: grupo de controlo (GC) ( $n=22$ ), que não realizou qualquer tipo de exercício físico e o grupo de intervenção ( $n=19$ ), que realizou sessões de treino de força, durante 12 semanas com 3 sessões semanais. Como resultado constataram que o treino de força permitiu induzir aumentos significativos no AdF comparativamente ao GC. Outro estudo, também realizado na população idosa (124), procurou verificar em 33 mulheres a variação do AdF após três períodos de 12 semanas: *i*) intervenção com treino de força (M1); *ii*) fase do destreino (M2); e *iii*) nova intervenção com treino de força (M3). Os resultados sugerem que após as primeiras 12 semanas de treino (fim do M1), o valor do AdF aumentou de  $5,9^\circ$  para  $6,1^\circ$  ( $p < 0,05$ ), sofrendo uma redução de  $0,5^\circ$  ( $5,6^\circ$ ) após as 12 semanas de destreino (fim do M2). Após o último período de intervenção, os valores apenas aumentaram  $0,1^\circ$ . Os resultados sugerem que, para esta população, não é favorável a interrupção dos programas de exercício físico. Em doentes oncológicos, já existem estudos que demonstram um efeito positivo de programas de exercício físico nos níveis de massa muscular e nos parâmetros da capacidade cardiorrespiratória (125–127).

Perante as conclusões que demonstram os benefícios de programas de exercício físico na função celular, este tipo de intervenções devem ser promovidos em doentes oncológicos, mas é ainda restrito o número de estudos que realizaram este tipo de intervenção (128).

## 2.2. Objetivos

O objetivo do presente estudo foi verificar os efeitos de intervenções com programas de exercício físico no AdF em doentes oncológicos. Para aumentar a fiabilidade e diminuir o risco de enviesamento dos resultados, apenas considerámos estudos que tenham alocado doentes num GC e num grupo com intervenção de exercício físico.

A hipótese operacional do estudo é saber se os estudos incluídos na revisão sistemática, sugerem que os programas de exercício físico ajudam a promover um incremento no valor do AdF em doentes oncológicos.

## 2.3. Métodos

### 2.3.1. Protocolo

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as linhas orientadoras do PRISMA-P (*“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses Protocols”*) validadas por Moher e colaboradores (129).

### 2.3.2. Critérios de Elegibilidade

A presente revisão sistemática foi realizada de forma a procurar dar resposta à seguinte questão: *Que efeitos promovem os programas de exercício físico no AdF em doentes oncológicos?* A estratégia PICOS foi definida da seguinte forma: *i) “P” (Patients)* correspondeu aos participantes, com uma idade  $\geq$  a 18 anos, independentemente do sexo e da etnia; *ii) “I” (Intervention)* correspondeu a qualquer programa de exercício físico realizado com doentes oncológicos, independente do tempo da intervenção; *iii) “C” (Comparison)* correspondeu à comparação entre GC versus grupo de intervenção; *iv) “O” (Outcome)* correspondeu ao AdF como primeira ou segunda variável em estudo; e *v) “S” (Study Design)* correspondeu a ensaios clínicos randomizados (RCT).

Foram definidos os seguintes critérios de elegibilidade: *i)* estudos com doentes oncológicos (tumores sólidos ou hematológicos) independente do estadió da doença e da fase dos tratamentos; *ii)* estudos realizados com participantes com uma idade  $\geq$  a 18 anos; *iii)* estudos que incluíssem uma intervenção com um programa de exercício físico com o respetivo GC; *iv)* estudos que avaliassem a composição corporal e relatassem dados sobre o AdF; e *v)* estudos redigidos em inglês, espanhol ou português. Não foi colocada nenhuma restrição quanto à dimensão da amostra, nem quanto ao período da intervenção.

### 2.3.3. Critérios de Exclusão

Utilizaram-se os seguintes critérios de exclusão: *i)* artigos que não tivessem o texto disponível; *ii)* publicações duplicadas para além das incluídas; *iii)* estudos que não avaliassem os efeitos do programa de exercício no AdF (*baseline vs follow-up*); e *iv)* estudos de caso, resumos de congressos e estudos transversais.

### 2.3.4. Fontes de informação e estratégia de pesquisa

Foram utilizadas as seguintes bases de dados para identificar estudos relevantes para a presente revisão sistemática, consultadas entre 11 de novembro de 2019 e 10 de abril de 2020: *PubMed*, *Web of Science*, *Wiley Online Library*, *Directory of Open Access Journals (DOAJ)*, *Science Direct* e *JSTOR*, não foram identificados estudos adicionais através de revisões relevantes.

Os seguintes termos foram utilizados como estratégia de pesquisa: (“phase-angle” OR “bioimpedance” OR “electrical impedance”) AND (“exercise” OR “physical activity” OR “training” OR “program exercise” OR “intervention”) AND (“cancer” OR “survivor” OR “neoplasm” OR “tumour” OR “secondary lymphedema”), conforme consta na Tabela 1.

**Tabela 1** - Estratégia de pesquisa utilizada.

| Número da pesquisa | Conteúdo da Pesquisa  |
|--------------------|---|
| #1                 | (((phase-angle) OR bioimpedance) OR electrical impedance)                             |
| #2                 | (((exercise) OR physical activity) OR training) OR program exercise) OR intervention) |
| #3                 | (((cancer) OR survivor) OR neoplasm) OR tumour) OR secondary lymphedema)              |
| #4                 | #1 AND #2   |
| #5                 | #1 AND #3   |
| #6                 | #2 AND #3   |

### 2.3.5. Seleção dos estudos

A seleção dos estudos para a presente revisão sistemática foi realizada por dois autores com as palavras chave descritas anteriormente nas respectivas bases de dados. Após a exclusão dos artigos duplicados, ambos os autores verificaram os artigos de acordo com os critérios de elegibilidade. Quando surgiram divergências entre estes dois autores, recorreu-se a um terceiro autor, para que, numa reunião extraordinária se tomasse uma decisão final.

### 2.3.6. Extração dos dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos por dois autores de forma independente, utilizando-se um formulário online para se registrar os artigos e assim armazenar as informações numa base de dados específica, não tendo os autores acesso à base de dados um do outro durante este período.

Foram registados os seguintes dados: *i)* nome do primeiro autor; *ii)* ano da publicação; *iii)* população alvo; *iv)* dimensão da amostra; *v)* idade da amostra; *vi)* tipo de estudo; *vii)* características da intervenção; *viii)* existência de grupo controlo; e *ix)* principais resultados.

### 2.3.7. Resultado em estudo

A presente revisão sistemática focou-se nos resultados do AdF através do método BIA para avaliar a composição corporal em doentes oncológicos, independentemente do tipo de cancro, do estadio da doença e da fase dos tratamentos. Apenas foram considerados os estudos que realizaram intervenção com um programa de exercício físico, excluindo-se assim os estudos que apenas realizaram uma intervenção nutricional. Os estudos que avaliaram o AdF mas que não reportaram o seu valor foram excluídos e apenas foram considerados estudos que reportaram a avaliação em *baseline* e *follow-up*.

### 2.3.8. Risco de enviesamento dos estudos

Para analisar o risco de enviesamento em ensaios clínicos, utilizou-se a ferramenta da *Cochrane Collaboration*, validada por Sterne e colaboradores (130). A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por dois autores de forma independente, autónoma e no caso de divergências recorria-se a um terceiro autor, para que numa reunião extraordinária com os 3 autores se tomasse uma decisão final. Consideraram-se as seguintes dimensões para a análise do risco de enviesamento: *i)* processo de aleatorização; *ii)* desvios em relação às intervenções previstas; *iii)* resultados em falta; *iv)* forma de medir o resultado; *v)* seleção do resultado reportado e *vi)* risco de enviesamento global. A qualidade de cada dimensão poderia ser classificada como “baixo risco” (+), “alto risco” (-) e “com algumas preocupações” (?), como evidencia a Tabela 2 (130).

**Tabela 2** - Risco global de enviesamento para um resultado específico, adaptado de Sterne e colaboradores (130).

| Apreciação do risco de enviesamento | Critérios  |
|-------------------------------------|--|
| <i>Baixo risco de enviesamento</i>  | O estudo é considerado de baixo risco de enviesamento para todos os domínios para um determinado resultado.  |
| <i>Algumas preocupações</i>         | Considera-se que o estudo suscita algumas preocupações em pelo menos um domínio para um determinado resultado, mas não apresenta um risco de enviesamento elevado para qualquer domínio.   |
| <i>Alto risco de enviesamento</i>   | O estudo é considerado de alto risco de enviesamento em pelo menos um domínio para um determinado resultado. Ou<br>O estudo é considerado como tendo algumas preocupações em relação a múltiplos domínios de uma forma que reduz substancialmente a confiança num determinado resultado. |

## 2.4. Resultados

### 2.4.1. Seleção e características dos estudos

Através da pesquisa inicial foram encontrados 1052 estudos, dos quais foram excluídos 338 por se encontrarem duplicados. Analisados os restantes 714 estudos, foram excluídos 666 estudos, pelos seguintes motivos: *i)* 294 porque não avaliavam o AdF no seu estudo; e *ii)* 372 não eram estudos clínicos randomizados com análise *baseline vs follow-up*. Da fase de seleção foram escolhidos 48 artigos para a fase de elegibilidade, dos quais foram excluídos 43 devido aos seguintes critérios: *i)* 20 estudos não incluíram doentes oncológicos (tumor sólido ou hematológico) na amostra; *ii)* em 5 estudos não existia GC; *iii)* em 12 estudos o AdF não era a primeira nem a segunda variável; e *iv)* 6 estudos não realizavam a intervenção com um programa de exercício físico. Assim, após a análise de todos os artigos analisados, 5 estudos cumpriram os critérios de inclusão e foram incluídos na presente revisão sistemática, (Figura 2).

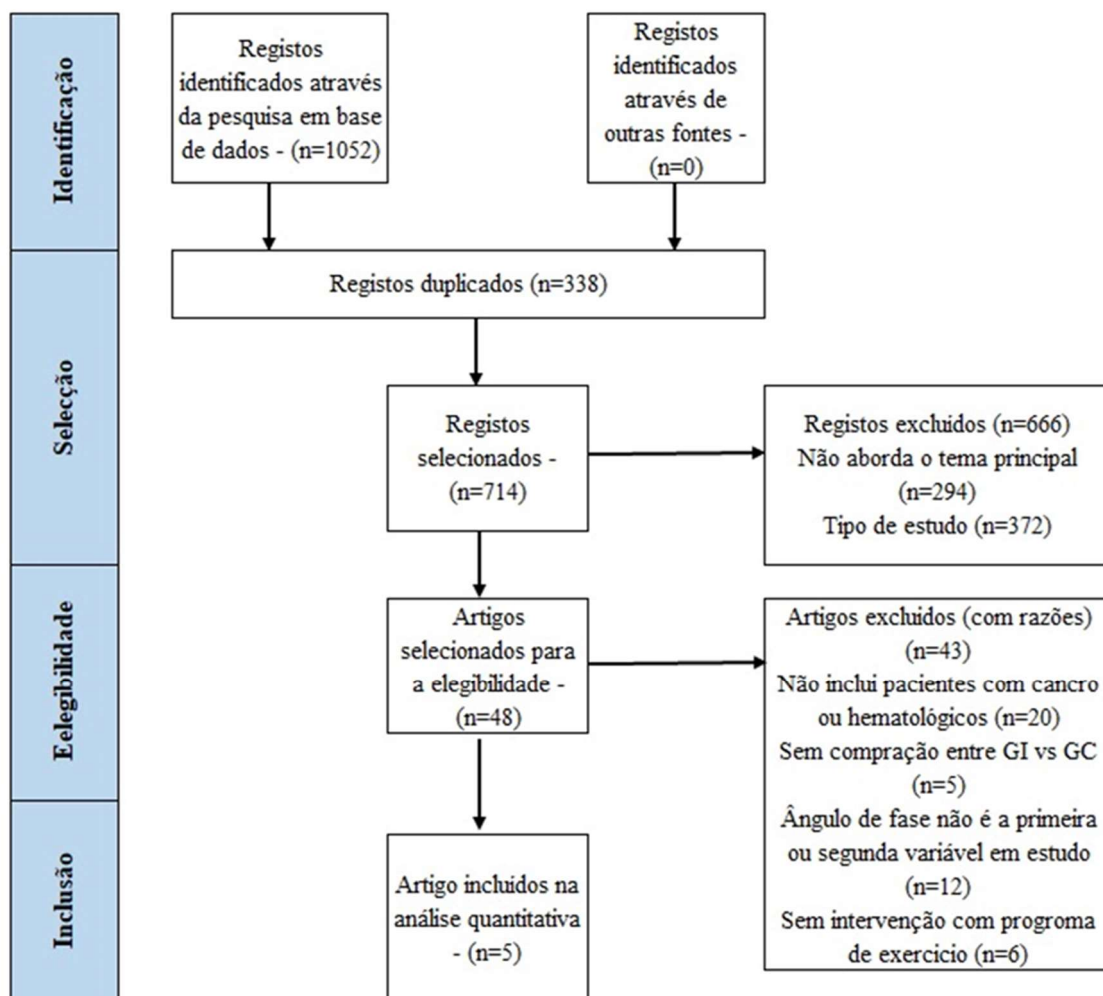


Figura 2 - Fluxograma do desenho de estudo.

As características gerais dos estudos selecionados estão expostas na Tabela 3. Os cinco estudos reportam informações sobre 192 doentes oncológicos, dos quais 14 são doentes hematológicos. Dos cinco estudos selecionados, quatro foram ensaios clínicos com aleatoriedade (128,131–133) e um sem aleatoriedade (134). Os estudos foram realizados em três países europeus, três na Alemanha (128,132,134), um em Itália (131) e um na Irlanda (133).

Os programas de exercício físico tiveram uma duração variável, dois estudos com 12 semanas (133,134), dois estudos com a duração dependente do tempo de hospitalização para a realização de tratamento de quimioterapia (128) e para realização de transplante de células hematopoiéticas (132), e um estudo com duração de 25 semanas (131).

**Tabela 3** - Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática.

| Autor (Ano)                    | Grupos (n)           | Tipo de Intervenção                                   | Duração (semanas) | Tipo de estudo                   | Tipo de Cancro             |
|--------------------------------|----------------------|---|-------------------|----------------------------------|----------------------------|
| <i>Schink (2018) (134)</i>     | CG=24<br>GI=58       | Força resistente com acessórios de electroestimulação | 12                | Ensaio clínico sem aleatoriedade | Vários tipos sólidos       |
| <i>Wehrle (2019) (128)</i>     | CG=8<br>GI=6<br>GI=8 | Força Resistente<br>Treino Aeróbio                    | Variável          | Ensaio clínico com aleatoriedade | Leucemia                   |
| <i>Mascherini (2020) (131)</i> | GC=3<br>GI=3         | Concorrente: Aeróbio + Força resistente               | 25                | Ensaio clínico com aleatoriedade | Colorretal                 |
| <i>O'Neill (2018) (133)</i>    | GC=18<br>GI=20       | Concorrente: Aeróbio + Força resistente               | 12                | Ensaio clínico com aleatoriedade | Esofágico                  |
| <i>Pahl (2020) (132)</i>       | GC=23<br>GI=21       | Força resistente com plataforma vibratória            | Variável          | Ensaio clínico com aleatoriedade | Vários tipos hematológicos |

#### 2.4.2. Características dos programas de exercício

Quanto à prescrição de exercício físico nos vários estudos: *i)* dois realizaram uma intervenção com treino aeróbio e de força resistente no mesmo grupo (treino concorrente) (131,133); *ii)* um optou por ter dois grupos de intervenção: um grupo que realizava treino aeróbio e outro grupo que realizava treino de força resistente (128); e *iii)* dois realizaram a intervenção com um grupo de força resistente, com auxílio de acessórios de electroestimulação (*e.g.* colete) (134) e plataformas vibratórias (132).

Quanto ao número de sessões semanais em cada um dos estudos analisados: *i)* um realizou três sessões semanais, com uma duração entre 30 e 45 minutos (128); *ii)* outro estudo realizou três sessões semanais, mas com uma duração de 30 minutos (131); *iii)* um realizou duas sessões semanais, com uma duração de aproximadamente 20 minutos (134); *iv)* o estudo

realizado com doentes hematológicos em ambiente hospitalar (transplante de células hematopoiéticas) teve cinco sessões semanais (todos os dias úteis), com uma duração de 20 minutos (132); e v) um estudo tinha uma intervenção um pouco diferente dos programas anteriores, uma vez que neste, o grupo de intervenção realizava sessões de exercício supervisionadas e não supervisionadas (sessões em casa), tendo o número de sessões semanais oscilado entre 3 e 6 com a duração a aumentar progressivamente ao longo do período de intervenção (133).

Quanto à intensidade dos programas, registaram-se as seguintes características: i) no estudo realizado com doentes hematológicos (leucemia), a intensidade foi controlada no grupo de treino aeróbio pela frequência cardíaca máxima (FCM), entre os 60 e 70% e através da escala de perceção subjetiva de esforço (PSE) de 6 a 20 (135) com o objetivo fixado entre 12 e 14, enquanto que no grupo de treino de força resistente, a intensidade foi controlada pelo número de exercícios e através da PSE de 6 a 20, com o objetivo fixado entre os valores 12 e 14 (128); ii) no estudo realizado com doentes de cancro colorretal, a intensidade no treino aeróbio foi controlada pela frequência cardíaca e pela PSE de 0 a 10 (136), enquanto que o treino de força foi controlado pelo número de exercícios, séries e repetições (131); iii) no estudo realizado com doentes num estadio avançado, a intensidade foi controlada apenas pelo número de séries e pela duração dos exercícios (134); iv) no estudo realizado com doentes hematológicos, a intensidade foi controlada pela PSE na escala de 6 a 20, com o objetivo fixado entre 14 e 16, pela duração de cada exercício e pelo intervalo entre exercícios (132); e v) no estudo realizado com doentes de cancro esofágico, a intensidade foi controlada pela frequência cardíaca de reserva e pelo número de repetições máximas (133).

### 2.4.3. Risco de enviesamento

Como referido anteriormente, analisou-se o risco de enviesamento em ensaios clínicos, através da ferramenta da *Cochrane Collaboration*, validada por Sterne e colaboradores em 2019 (130). Após a análise, o risco geral de enviesamento variou entre “algumas preocupações” e “baixo risco”. De entre os 5 estudos selecionados, existem dois estudos que demonstraram ter algum tipo de problema metodológico “algum risco de enviesamento”, nomeadamente, na distribuição aleatória dos participantes pelos grupos em estudo e na falta de adesão dos participantes distribuídos pelos grupos em terminar a intervenção definida.

Devido à natureza das intervenções (programas de exercício físico) é difícil ocultar a sua natureza aos participantes, mas todos os autores reportaram informação suficiente para a

análise do risco de enviesamento. Nenhum dos estudos em análise ocultou dados sobre o AdF e não se detetou nenhum estudo que não realizasse o seu plano estatístico inicial. Assim, 3 estudos obtiveram baixo risco geral de enviesamento e 2 estudos demonstram ter algum risco de enviesamento dos dados (Tabela 4).

**Tabela 4** - Análise do risco de enviesamento dos estudos incluídos na revisão sistemática com a ferramenta RoB 2 (130).

| Autor (Ano)             | Aleatorização | Desvios em relação às intervenções previstas | Resultados em falta | Medição do resultado | Resultado reportado | Risco de enviesamento global |
|-------------------------|---------------|--|---------------------|----------------------|---------------------|------------------------------|
| Schink (2018) (134)     | ?             | +  | +                   | +                    | +                   | ?                            |
| Wehrle (2019) (128)     | +             | +  | +                   | +                    | +                   | +                            |
| Mascherini (2020) (131) | +             | +  | +                   | +                    | +                   | +                            |
| O'Neill (2018) (133)    | +             | +  | +                   | +                    | +                   | +                            |
| Pahl (2020) (132)       | +             | ?  | +                   | +                    | +                   | ?                            |

“Baixo risco” (+); “Alto risco” (-); “Algumas preocupações” (?);

#### 2.4.4. Efeitos das intervenções no ângulo de fase

Dos resultados dos estudos presentes na revisão sistemática que avaliaram os benefícios de programas de exercício físico no valor do AdF em doentes oncológicos, verificam-se os seguintes efeitos: *i*) no estudo de Wehrle e colaboradores (128), todos os grupos, em *baseline*, apresentavam valores diferentes no AdF, o GC registava 5,5°, o grupo do treino aeróbio (GTA) 5,7° e o grupo do treino de força resistente (GFR) 4,8°. No final da intervenção os autores apenas reportaram o valor do AdF normalizado, de forma a comparar com os valores de referência (137). Após a intervenção não se verificaram diferenças significativas, quer nas análises no mesmo grupo (GC- $p=0,401$ ; GFR- $p=0,223$ ; GTA- $p=0,123$ ), quer entre grupos ( $p=0,255$ ). No entanto, verificou-se que o GFR melhorou o valor do AdF normalizado, enquanto os restantes grupos diminuíram o seu valor; *ii*) no estudo de Mascherini e colaboradores (131), não se verificaram diferenças significativas entre os vários momentos em estudo (pré-cirúrgico, dia da alta hospitalar, 30, 90 a 100 e 180 dias após a alta hospitalar), após a intervenção de treino aeróbio e treino de força resistente. O GC registou o valor de 4,3° no momento pré-cirúrgico, 4,1° no momento da alta hospitalar, 4,2° após 30 e 90 a 100 dias após a alta hospitalar e 4,3° após 180 dias da alta hospitalar. O grupo de intervenção registou o valor de 4,6° no momento

pré-cirúrgico, 4,3° no momento da alta hospitalar e após 30 dias da alta hospitalar e 4,5° após 90 a 100 e 180 dias após alta hospitalar; *iii*) no estudo de Schink e colaboradores (134), os autores verificaram que no início do estudo o valor do AdF era igual entre grupos, sendo o valor de 4,5°. Após 12 semanas de intervenção, o valor do AdF manteve-se inalterado no GC, enquanto que o grupo de intervenção verificou um pequeno aumento, registando um valor de 4,6° no final da intervenção ( $p=0,320$ ); *iv*) no estudo de Pahl e colaboradores (132), que contemplou 3 avaliações do AdF: *a*) antes da hospitalização; *b*) no dia da alta hospitalar, que coincidia com o fim do período de intervenção; e *c*) após 6 meses da alta hospitalar não se verificaram diferenças entre os grupos em estudo na primeira avaliação, o GC apresentava um valor de 5,2° e o grupo de intervenção um valor de 5,3°. Após o período de internamento ambos os grupos sofreram uma redução, o GC descera para o valor de 4,7° e o grupo de intervenção para o valor de 4,8°. A terceira avaliação evidenciou que após 6 meses da alta hospitalar o GC continuou a registar 4,7°, em contrapartida, o grupo que realizou a intervenção registou um valor de 5°. Assim, entre a primeira e a terceira avaliação no grupo de intervenção registaram-se diferenças significativas ( $p\leq 0,01$ ); e *v*) no estudo de O'Neill e colaboradores (133), verificou-se que após 12 semanas de intervenção não se registaram aumentos no AdF, pelo contrário, verificou-se uma redução no grupo de intervenção. Em *baseline* os grupos não apresentavam diferenças significativas, o grupo de intervenção registava o valor de 4,8° e o GC registava o valor de 4,9°. Após a intervenção, o grupo de intervenção reduziu o seu valor em 0,05°, enquanto que o GC aumentou o seu valor em 0,02°, assim, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos ( $p=0,302$ ). No entanto, após 3 meses do fim da intervenção o valor registado pelo GC foi de 4,8°, ou seja, uma redução de 0,12°, enquanto que o grupo de intervenção registou uma diminuição de apenas 0,05°, ou seja, a realização do programa de exercício físico poderá ter ajudado a evitar perdas da vitalidade da membrana celular a longo prazo.

## 2.5. Discussão

Esta é a primeira revisão sistemática que procurou verificar os efeitos das intervenções com programas de exercício físico no valor do AdF em doentes oncológicos (tumor sólido ou hematológico).

O exercício físico adquire uma elevada importância nesta população (138), mas ainda poucos estudos examinaram o AdF após uma intervenção com um programa de exercício físico e quase não existem dados disponíveis para os doentes com um estadio avançado, que geralmente apresentam perdas de massa muscular (139,140) e uma fraqueza física devido aos múltiplos processos catabólicos dos tratamentos oncológicos (139,141–143). O aumento dos

níveis de massa muscular é acompanhado por um aumento da água intracelular (AIC) (144), o que tende a aumentar o valor do AdF. (134). O exercício físico quando bem conduzido pode contribuir para o reforço da integridade e vitalidade da membrana celular, verificando-se um efeito estrutural a longo prazo (adaptação crónica ao exercício) (132,145).

Neste sentido, um programa de exercício físico com treino de força resistente realizado com sobreviventes de leucemia a realizar quimioterapia (128), demonstrou evitar uma deterioração exponencial de alguns parâmetros, nomeadamente do AdF normalizado, parâmetro este que é um indicador indireto da função muscular (146). Esta função pode ser determinante na tomada de decisão terapêutica (147) e nutricional (148–150). Um outro programa de exercício, composto por sessões de treino aeróbio e de força resistente com sobreviventes de cancro colorretal, evidenciou uma diminuição dos valores de massa gorda e aumento dos valores de MCC em comparação com o grupo que não realizou o programa de exercício físico (131), sendo que a MCC está muito relacionada com o valor do AdF (56,151).

Uma revisão sistemática recente, que inclui uma meta-análise (152), confirmou que existe uma relação causal entre os níveis de atividade física e o AdF, independentemente do tipo de atividade física ou do tipo de doença. Existem autores que defendem a ideia de que o AdF deve ser utilizado na prática clínica, como um indicador do nível de atividade física do indivíduo (153).

Na presente revisão sistemática, o tipo de treino mais prescrito foi o treino de força resistente, quer realizado de forma isolada (128,132,134), quer realizado juntamente com sessões de treino aeróbio (131,133). O treino de força tem sido bastante utilizado para estudar o AdF em outras populações clínicas (123,124,154–157) e na população aparentemente saudável (158,159).

Relativamente à intensidade prescrita pelos programas de exercício, vários estudos controlaram as sessões de treino aeróbio através da frequência cardíaca (128,131,133) e através da PSE, quer através da escala de 6 a 20 (128), quer pela escala de 0 a 10 (131). As sessões de força resistente foram controladas pelo número de exercícios e de séries (131), pelo número de repetições (131,133,134), pela duração dos exercícios (132,134) e pelo intervalo entre exercícios (132).

Os dois programas de exercício que evidenciaram melhorias no AdF na presente revisão (132,134), apenas prescreveram exercícios de força resistente, devidamente controlados pelo número de séries, pela duração dos exercícios, pelo tempo de descanso entre exercícios e pela

PSE de 6 a 20. Embora realizado na população aparentemente saudável, o estudo realizado por Tinsley e colaboradores (158), incluiu 31 pessoas que realizaram um programa de exercício de força resistente durante 12 semanas. Os resultados deste estudo relataram uma melhoria significativa no AdF ( $p < 0,0001$ ) após a realização do programa de exercício. Apesar deste programa não ter sido realizado na população oncológica, apresenta características de intensidade similares, comparativamente aos programas de exercício incluídos na presente revisão, nomeadamente, o número de exercícios por sessão, de séries e de repetições.

Alguns estudos evidenciaram que o aumento do AdF é acompanhado por um aumento da aptidão cardiorrespiratória (131–133). Nos sobreviventes de cancro esta aptidão é 30% inferior em comparação com pessoas aparentemente saudáveis, em relação à idade e ao sexo (160), podendo o exercício físico ser uma ferramenta utilizada na fase dos tratamentos. Estes resultados sugerem que os sobreviventes de cancro beneficiam com a realização de sessões de exercício, quer supervisionadas, quer realizadas de forma autónoma (131), com base nas linhas orientadoras do *American College of Sports Medicine* (1). Sabendo que nos doentes oncológicos os parâmetros hematológicos podem variar de um dia para o outro, deve-se sempre que necessário ajustar a prescrição inicial (128).

Os programas de exercício realizados em ambiente hospitalar com doentes hematológicos evidenciaram ter benefícios, segurança e fiabilidade (128,132). De entre os benefícios encontrados por estes estudos destacam-se: *i*) a manutenção dos níveis de força dos extensores e flexores do joelho; *ii*) a recuperação da capacidade cardiorrespiratória após a alta hospitalar; e *iii*) a melhoria no equilíbrio hídrico (meio intra e extracelular), que pode ser expresso pelo valor do AdF (63,137). A inatividade física perturba o equilíbrio hídrico, podendo ocorrer uma diminuição da AIC (137), que acaba por afetar o valor do AdF.

Os programas de exercício físico têm uma barreira associada, a falta de adesão dos sobreviventes de cancro (161,162). Nos estudos incluídos na presente revisão, a adesão registada variou entre 100%, embora com uma amostra reduzida (131) e os 62% (132). Os programas de exercício físico supervisionados deixam algumas preocupações sobre a adesão ao programa (126). Apesar dos programas de exercício não supervisionados apresentarem níveis superiores de adesão, podem não evidenciar os benefícios pretendidos (163). Os programas de exercício supervisionados sugerem ser possível regressar mais rapidamente aos valores registados antes do início dos tratamentos em comparação com os programas não supervisionados (127).

De uma forma geral, existe uma redução do valor do AdF com a progressão da doença (63), que se explica pela interação entre a insuficiência nutricional, caracterizada pela persistente perda de massa corporal e um declínio físico (164). Como consequência desta interação é essencial uma intervenção com um programa de exercício físico neste tipo de população (165,166).

Durante os tratamentos verifica-se uma perda substancial de massa corporal, nomeadamente de MIG, tendo um impacto negativo na sobrevivência em geral (167–170), podendo a função muscular ser um preditor da sobrevivência (171). O valor reduzido do AdF está associado a uma menor esperança média de vida em doentes oncológicos com um tumor num estadio avançado (172). Vários estudos demonstraram uma maior esperança média de vida em doentes oncológicos com um AdF superior a 5,6° (48,109,117). Todos os estudos incluídos na presente revisão apresentaram valores inferiores a 5,6° (128,131–134).

Para além da associação com a sobrevivência, o valor elevado do AdF também está associado a um menor tempo de hospitalização e a uma menor mortalidade (117), a uma redução das doenças cardiovasculares (59,173) em doentes crónicos (48,122,174–179) e a um aumento da qualidade de vida em vários tipos de cancro (48,63,109,120,146,180,181). Este papel do prognóstico do AdF deve ser clinicamente avaliado e comparado com o valores de referência (48,117,137,182).

O método BIA tem vindo a ser amplamente estudado em sobreviventes de cancro (108,125,134,183), este método tem várias vantagens associadas, entre elas, o facto de não ser invasivo, de apresentar facilidade de transporte e de manuseamento e não expor os doentes a uma elevada radiação, sendo esta uma desvantagem do método por densitometria computadorizada por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA). No entanto, vários estudos demonstraram que os resultados fornecidos por ambos os métodos estão correlacionados (184–186). Pelo que ficou exposto, a literatura sugere a inclusão das avaliações por BIA na prática clínica, quer durante os tratamentos, quer na fase de prevenção, quer após os tratamentos.

A reduzida literatura sobre os efeitos de programas de exercício no valor do AdF em doentes oncológicos, torna essencial a realização de mais estudos controlados, com diferentes tipos de treino e com diferentes tipos de cancro (152).

## 2.7. Limitações do estudo

A principal limitação da presente revisão sistemática foi o número reduzido de artigos encontrados na fase de pesquisa, que avaliassem o AdF em doentes oncológicos após uma intervenção com um programa de exercício físico. O que salienta a necessidade de se realizarem novos estudos com programas de exercício devidamente validados em doentes oncológicos, que analisem os valores do AdF.

Não foi possível realizar a presente revisão sistemática em apenas um tipo de cancro, devido ao facto de não existirem estudos que atendessem aos critérios de inclusão definidos previamente.

## 2.8. Conclusão

É ao nível celular que muitas doenças se desencadeiam, nomeadamente a carcinogénese (formação de um carcinoma). Daí ser essencial existir algum parâmetro que possa expressar, mesmo com alguma margem de erro associada, mas de uma forma rápida e não invasiva, a sua saúde e integridade celular. Neste sentido, o AdF consegue ser este parâmetro clínico, evidenciando resultados positivos em diversos estudos com este tipo de população.

De acordo com o objetivo definido inicialmente, os resultados dos 5 estudos incluídos na presente revisão sistemática, não foram consensuais sobre os efeitos das intervenções com programas de exercício físico no valor do AdF, sendo que apenas 2 programas demonstraram terem efeito no valor do AdF. Perante os resultados rejeita-se a hipótese de que os estudos incluídos na revisão sistemática, sugerem um incremento no valor do AdF em doentes oncológicos após a realização de programas de exercício físico, recomendando-se novos estudos com esta população, comparando diferentes fases da doença, tipos de tratamento, tipos de cancro e diferentes idades.

Também em futuras investigações deve procurar-se contemplar diferentes tipos de programas de exercício físico, com diferentes tipos de intensidade, frequência e de volume, para que seja possível encontrar os melhores resultados na relação causa-efeito, entre um programa de exercício físico e o valor do AdF.

Todos os estudos encontrados realçam a importância de se iniciar um programa de exercício físico imediatamente após o diagnóstico, adaptando-se a prescrição de exercício sempre que seja necessário, nomeadamente para o período em que se realizam os tratamentos. Esta sugestão prende-se com os efeitos positivos do exercício físico, não só no valor do AdF, mas

também na aptidão cardiorrespiratória e na função muscular, sendo esta determinante na mobilidade e na autonomia dos doentes oncológicos.

## Capítulo 3. Estudo 2 – Comparação dos parâmetros de composição corporal e de capacidade funcional em função do ângulo de fase em mulheres sobreviventes de cancro da mama: um estudo transversal

### 3.1. Introdução

A desnutrição é uma manifestação frequente em doentes oncológicos, principalmente em estadios avançados (187–189), que se caracteriza pela perda de massa corporal, perda de massa muscular, alterações na integridade da membrana celular e por alterações no equilíbrio dos fluidos corporais (189,190), sendo um dos principais fatores de morbilidade e mortalidade (191). Neste sentido, a avaliação da composição corporal é uma ferramenta importante na avaliação do estado físico dos sobreviventes de cancro (50,61,89,90), face à perda involuntária de massa corporal identificada como um indicador negativo nesta população (192). Sendo a perda de massa corporal uma característica associada às doenças oncológicas, particularmente de massa muscular, quer durante os tratamentos, quer após os tratamentos (193).

A análise realizada por bioimpedância elétrica (BIA) fornece indicadores sobre a massa corporal, permitindo através da avaliação da massa gorda e da massa isenta de gordura (MIG) estabelecer uma avaliação do estado nutricional dos doentes, como por exemplo, a massa muscular, o estado de saúde celular, o equilíbrio dos compartimentos hídricos corporais e a presença de edema (109). Sendo um método com elevada facilidade de utilização e não invasivo consegue medir as propriedades elétricas dos tecidos (48,194), sendo cada vez mais utilizado para avaliar alterações na composição corporal, com destaque para a avaliação da massa muscular (195). Este método está validado para avaliar a composição corporal em doentes oncológicos (189,196–199). Nos últimos anos, este método tem permitido quantificar parâmetros clínicos, que podem ser relevantes nesta população, nomeadamente o ângulo de fase (AdF) (48,60,91,92), a quantidade de água presente nos vários compartimentos hídricos (47,60), permitindo calcular rácios entre os compartimentos (61,62) e a massa celular corporal (MCC) (63).

A MCC tem uma elevada relevância clínica sendo definida como a massa total de todos os elementos celulares metabolicamente ativos, vivos e funcionais (47,200). Uma perda de MCC pode causar uma diminuição dos níveis de força e da função imunológica (201). Através deste parâmetro, é possível calcular o rácio entre água extracelular (AEC) e a MCC, onde uma alteração no valor do rácio promove uma alteração no valor do AdF, esta modificação pode ser consequência dos tratamentos oncológicos (58,146,182,202). Também uma diminuição na água

intracelular (AIC) reflete uma perda de MCC, que é frequentemente acompanhada por uma acumulação de AEC (146,180,201). Um aumento no rácio AEC/MCC deve ser interpretado como um agravamento do estado nutricional (203). Este indicador pode ser, eventualmente, uma outra opção para se avaliar o estado físico dos doentes oncológicos, para além do AdF, bastante utilizado (62,94).

As membranas celulares conseguem armazenar alguma quantidade do estímulo elétrico emitido pelos equipamentos BIA, capacidade essa designada de capacitância (54,55). O AdF consegue identificar o atraso na corrente elétrica provocado pela capacitância das células, que será tanto maior quanto maior for a capacitância da membrana celular (94). O AdF reflete também a quantidade de água presente nos tecidos e os efeitos da resistência que os tecidos e as membranas celulares podem oferecer à corrente elétrica (61,91). O AdF está positivamente associado a uma maior capacitância das membranas celulares (54,60), enquanto valores reduzidos sugerem um comprometimento da função celular, nomeadamente uma fraca integridade e um risco elevado de apoptose (58,91).

Diversos estudos evidenciam que um AdF reduzido pode indicar uma reduzida esperança de vida em diversos tipos de cancro, nomeadamente, no cancro colorretal (179), no cancro do pulmão (120,204), no cancro do pâncreas (179) e no cancro da mama (CM) (48). Especificamente com sobreviventes de CM, o estudo de Gupta e colaboradores (48), avaliou a associação entre o AdF e a esperança média de vida em 259 mulheres. Este estudo conseguiu estabelecer o valor de referência do AdF para mulheres sobreviventes de CM, tendo relatado que doentes com um valor superior a 5,6° tinham uma esperança média de vida significativamente maior do que pessoas com um valor inferior a 5,6° ( $p=0,031$ ), tendo registado, respetivamente, *50 meses e 23 meses* de vida, em cada grupo. O AdF apresenta-se como um forte preditor da esperança média de vida após os tratamentos em sobreviventes de CM (48).

A água é o principal constituinte do corpo humano, compreendendo cerca de 55 a 60% da totalidade da massa corporal nos homens e 50 a 55% nas mulheres, cerca de 72 a 74% da MIG e aproximadamente cerca de 10% da massa gorda (47,205,206). A água corporal total (ACT) está dividida em dois compartimentos hídricos principais: a AIC, que corresponde ao líquido que está no interior das células, correspondente a dois terços da ACT e a AEC, que contempla todo o líquido exterior às células (distribuída no plasma, no tecido intersticial e conetivos e no líquido transcelular) correspondente a um terço da ACT, sendo constituído principalmente por minerais de sódio (207). A distribuição da ACT entre o meio intra e extracelular é determinado pelo soluto de cada compartimento sendo fundamental existir um equilíbrio entre os compartimentos para

promover uma manutenção da saúde (208) e para verificar melhorias num estado de doença (209,210). Quando existe um aumento da AEC observa-se um edema nos tecidos moles do corpo, devido ao aumento do volume no espaço intersticial (47). Após os tratamentos, os sobreviventes de cancro, nomeadamente de CM, podem manifestar alterações na regulação da pressão osmótica e no sistema linfático (196), o que pode provocar um edema localizado após esta fase, sendo o método BIA eficaz na deteção de eventuais problemas após os tratamentos (196,211). Para além desta consequência, os tratamentos de cancro provocam na maioria dos doentes uma redução da atividade física, o que contribui para o aumento dos comportamentos sedentários, suscetíveis de contribuir para uma alteração na distribuição da ACT (212).

A manutenção de um rácio de dois terços entre a AEC/AIC deve ser um objetivo dos doentes oncológicos, uma vez que a alteração deste rácio pode conduzir a uma diminuição da função fisiológica e cognitiva e a um edema generalizado (47). Por outro lado, alguns medicamentos utilizados na terapêutica em doentes oncológicos podem alterar algumas funções do organismo, podendo provocar uma perda ou uma acumulação excessiva de água e como consequência, alterar a proporção ideal (213). Um volume de ACT adequado é essencial para manter a termorregulação, a função cardiovascular e metabólica em níveis normais (93).

Um estudo realizado com 38 sobreviventes de cancro gástrico (214), comparou os valores do rácio AEC/AIC com a população aparentemente saudável. O estudo concluiu que valores reduzidos do rácio AEC/AIC nos sobreviventes de cancro estavam fortemente correlacionados com valores mais altos do AdF para os homens ( $r=0,969$ ) e para as mulheres ( $r=0,639$ ), enquanto que esta correlação não se verificou na população aparentemente saudável, evidenciando ainda diferenças significativas entre o rácio AEC/AIC dos homens saudáveis, sobreviventes de cancro ( $p<0,05$ ) e entre mulheres saudáveis e sobreviventes de cancro ( $p<0,05$ ). Um outro estudo, avaliou as alterações hídricas ocorridas durante a radioterapia em 49 sobreviventes de cancro da cabeça e do pescoço (215). Os autores verificaram uma associação positiva e direta entre o aumento dos valores dos marcadores de inflamação e o aumento do rácio AEC/AIC. Embora seja o primeiro estudo que verifica a possibilidade de correlação entre os marcadores inflamatórios e os marcadores de edema em doentes oncológicos, este resultado foi anteriormente confirmado em doentes a realizar hemodiálise (216,217). Recentemente, um estudo realizado com 273 atletas (115), 202 do sexo masculino e 71 do sexo feminino, também evidenciou uma correlação forte de forma inversa entre o AdF e o rácio AEC/AIC ( $r=-0,52$ ;  $p<0,01$ ) para as mulheres e para os homens ( $r=-0,55$ ;

$p < 0,01$ ), sugerindo assim que um maior valor do AdF consegue explicar menores valores deste rácio.

Outro indicador clínico relevante é o rácio AEC/ACT, que tem sido reconhecido como um indicador de edema (55), sendo o valor superior a 0,4 indicador de edema em populações clínicas (218) e o valor superior a 0,38 em população aparentemente saudável (55,194,219,220). O estudo realizado com sobreviventes de diversos tipos de cancro evidenciou uma prevalência de edema, através do rácio AEC/ACT, em pessoas com um AdF inferior a 5°, registando assim uma forte associação entre estes dois parâmetros ( $p = -0,034$ ) (94).

O diagnóstico de possíveis alterações no equilíbrio dos fluidos requer uma interpretação informada e fundamentada em práticas clínicas e laboratoriais (221,222), sendo imprescindível perceber que a principal função fisiológica deste equilíbrio hídrico é a manutenção de um volume estável de células corporais (207). Após a cirurgia ou a remoção dos gânglios linfáticos, ocorre frequentemente uma acumulação de fluidos na componente extracelular rica em proteínas, resultado de vasos danificados ou bloqueados (223–225), que conduz a um aumento significativo do volume no membro ou nos membros afetados, resultante de uma alteração na capacidade de drenagem do sistema linfático (223). Neste sentido, o estudo realizado com 40 sobreviventes de cancro colorretal após a cirurgia, nos quais frequentemente ocorre desnutrição, procurou avaliar o seu impacto na distribuição da ACT (187). O estudo revela que os doentes considerados desnutridos apresentam valores de AdF e do rácio AEC/ACT, respetivamente, inferiores ( $p = 0,02$ ) e superior ( $p = 0,047$ ) ao grupo normal. Estes resultados sugerem a utilização destes parâmetros na prevenção de problemas pós-cirúrgicos.

O exercício físico é reconhecido como uma ferramenta importante na regulação da ACT pelos compartimentos hídricos (226). De forma a confirmar esta premissa, Stefani e colaboradores (47) investigaram a distribuição da ACT pelos compartimentos hídricos em 28 mulheres sobreviventes de CM após a realização de um programa de exercício físico não supervisionado com a realização de treino aeróbio e de força com a duração de 12 meses. Após este período, verificou-se um aumento significativo da percentagem da AIC e simultaneamente uma diminuição da percentagem da AEC. Adicionalmente, registou-se um aumento significativo do AdF e da MCC, não se tendo verificado aumentos na ACT.

Diversos estudos reportam que o AdF está inversamente associado ao conteúdo extracelular (47,227,228), mas ainda poucos estudos verificaram diferenças nos parâmetros da BIA relativos ao AdF (74). O estudo recente de Gomes e colaboradores (74), dividiu 124

sobreviventes de vários tipos de cancro de acordo com o valor de referência do AdF (4º) utilizado por Navigante e colaboradores (229). O estudo destaca que o grupo com um menor AdF evidencia um maior edema generalizado, ou seja, retém uma quantidade superior de água, demonstrado pelo rácio AEC/ACT, com uma diferença significativa entre grupos ( $p < 0,001$ ). Este estudo sugere a realização de mais estudos separando a amostra pelo respetivo valor de referência por cada tipo de cancro, de forma a permitir a estandardização dos valores encontrados.

### 3.2. Objetivos

O objetivo do presente estudo foi verificar a existência de diferenças ou associações nos valores obtidos nos testes da capacidade funcional e parâmetros de bioimpedância, entre grupos de sobreviventes de CM organizados de acordo com o valor corte de referência do AdF para esta população (48).

A hipótese operacional do estudo é saber se os grupos de sobreviventes de CM organizados de acordo com o valor de referência do AdF para a população de CM apresentam diferenças significativas nos testes da capacidade funcional e nos parâmetros de bioimpedância.

### 3.3. Métodos

#### 3.3.1. Caracterização da Amostra

O presente estudo transversal incluiu 25 mulheres sobreviventes de CM, divididas em dois grupos, de acordo com o valor de referência do AdF de 5,6º, para mulheres sobreviventes de CM validado por Gupta e colaboradores em 2008 (48), grupo 1 (G1)  $\text{AdF} \leq 5,6^\circ$  e grupo 2 (G2)  $\text{AdF} > 5,6^\circ$ .

Os grupos foram constituídos por: G1,  $n = 13$ , idade, estatura e massa corporal de, respetivamente,  $50,5 \pm 8,6$  anos,  $1,6 \pm 0,6$  metros (m) e  $66,8 \pm 10,1$  quilogramas (kg); G2,  $n = 12$ ,  $51,1 \pm 8,9$  anos,  $1,5 \pm 0,6$  m e  $67,5 \pm 14,8$  kg.

Todas as participantes foram voluntárias no estudo e para serem incluídas apresentaram um consentimento do médico oncologista. Além disso, todas forneceram e assinaram o seu consentimento informado (anexo II). Todas as participantes foram recrutadas através da divulgação do projeto nas plataformas sociais, com a parceria da Associação Nacional de Doentes Linfáticos e da Clínica das Conchas, os anexos III e IV foram utilizados na fase de

recrutamento. O comité de ética do Instituto Politécnico de Santarém aprovou o estudo, de acordo com a Declaração de Helsínquia (anexo I).

Os critérios de inclusão foram os seguintes: *i)* mulheres com idades entre os 30 e os 69 anos; *ii)* diagnóstico primário de CM confirmado por biopsia (estadio I a IV); *iii)* não ter sido realizado nenhum tratamento antes do diagnóstico do cancro (cirúrgico ou não cirúrgico); e *iv)* não estar grávida.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: *i)* presença de metástases ativas; *ii)* presença de tumor; *iii)* possuir problemas cardiovasculares (*e.g.* ter pacemaker); e *iv)* ter outras doenças (*e.g.* diabetes, hipertensão, depressão).

### **3.3.2. Procedimentos e Materiais Utilizados**

Através do acesso consentido foi registada a informação sobre a idade, o tipo de tumor, os tratamentos realizados, o ano de diagnóstico do tumor, a medicação atual, o tipo de cirurgia e o estadio do tumor. Após a familiarização com os procedimentos e avaliação, foram medidos: a pressão arterial, a frequência cardíaca de repouso, a saturação de oxigénio, as variáveis antropométricas e de bioimpedância elétrica e a capacidade funcional através de 4 testes.

#### **3.3.2.1. Avaliações Antropométricas**

Todas as participantes foram pesadas na posição bípede e com o mínimo de roupa possível, sem calçado e sem qualquer objeto pessoal (*e.g.* relógio de pulso, anel ou brincos) através da balança *Omron HBF-500* (Omron, Matsusaka Co. LTD., Japão), validada por Pribyl e colaboradores (230) registando-se sempre o valor aproximado a 0,01 kg.

A estatura das participantes foi medida através de um estadiómetro (Seca 220, Alemanha, Hamburgo). Solicitou-se às participantes que retirassem o calçado e as meias antes de subirem para a base do estadiómetro, ficando de costas para a parede. Após subirem para o estadiómetro, as participantes mantiveram os pés unidos pelos calcanhares, pontas dos pés afastadas aproximadamente 60°, braços naturalmente pendentes ao longo do corpo e mãos abertas com as palmas encostadas às faces laterais das coxas. O avaliador, após colocar a cabeça das participantes alinhada com o plano de Frankfurt, desceu o cursor do estadiómetro contra a cabeça das participantes realizando a leitura e registo do valor, sempre com uma aproximação de 0,1 centímetros.

Todas as avaliações (massa corporal e estatura) foram realizadas pelo mesmo avaliador, de forma a minimizar possíveis erros de medição, baseando-se nas linhas orientadoras de Marfell e colaboradores (231). Posteriormente, calculou-se o IMC [peso (kg)/altura (m<sup>2</sup>)].

### 3.3.2.2. Avaliação da Bioimpedância Elétrica

A avaliação da BIA foi realizada através do equipamento *In Body S10* (Biospace Co, Ltd, Seul, Coreia/Modelo JMW140), de acordo com os procedimentos de Yang e colaboradores (232), equipamento validado anteriormente (233,234).

Este dispositivo é baseado na bioimpedância de multifrequências e multipolar que analisa a composição corporal em 5 segmentos corporais (tronco, braço direito e esquerdo, perna direita e esquerda) a 6 frequências distintas (1, 5, 50, 250, 500 e 1000 Kilohertz [kHz]). O AdF foi quantificado nas frequências de 5, 50 e 250 kHz, sendo que, de acordo com a literatura, apenas foram reportados os dados referentes a 50 kHz (55,235).

Todas as participantes permaneceram em decúbito dorsal, num espaço sem ruído e com uma temperatura ambiente de 22-23°C, durante 10 minutos, removendo previamente todos os objetos metálicos que estivessem em contacto com a pele. Procedeu-se à limpeza da pele com álcool etílico e algodão hidrófilo nos locais de colocação dos oito eléctrodos, quatro eléctrodos nos membros superiores, dois na mão direita e dois na mão esquerda, em ambos os dedos polegares e médios e quatro eléctrodos nos membros inferiores, dois na perna esquerda e dois na perna direita ambos abaixo do maléolo medial e lateral. Todas as participantes estavam em jejum de pelo menos de 12 horas, não realizaram qualquer tipo de exercício físico nas 12 horas anteriores, não ingeriram álcool nas 24 horas anteriores e realizaram o esvaziamento da bexiga antes da realização da avaliação. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo avaliador a fim de minimizar os eventuais erros de medição.

Foram registados os seguintes parâmetros: *i*) ângulo de fase (AdF) (°); *ii*) água corporal total (ACT) (L); *iii*) água extracelular (AEC) (L); *iv*) água intracelular (AIC) (L); *v*) massa gorda (kg); *vi*) massa isenta de gordura (MIG) (kg); *vii*) massa muscular (kg); *viii*) massa celular corporal (MCC) (kg); e *ix*) rácio AEC/ACT, foram calculados posteriormente o rácio AEC/AIC e o rácio AEC/MCC.

### 3.3.2.3. Testes da capacidade funcional

Foram realizados os seguintes testes para avaliar a funcionalidade: *a*) “Teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos” – um teste indireto para medir a força dos membros

inferiores (96,236–238) que mede o número de vezes que o doente consegue levantar e sentar-se numa cadeira em 30 segundos, sem a utilização dos membros superiores (239); b) “Teste *“Timed up and go”* (TUG)” – um teste indireto para a capacidade funcional (240), validado para idosos, mas aplicado em sobreviventes de cancro (31,241,242) no qual os doentes realizam um percurso de 3 metros (em ambos os sentidos) no menor tempo possível (240); c) “Teste do arremesso da bola” – um teste indireto para medir a força dos membros superiores (243), no qual estando na posição sentado, o doente atira a bola medicinal (3kg) o mais longe possível, partindo o movimento do peito para a frente, realizando duas tentativas, com um intervalo de 90 segundos entre cada uma (243); e d) “Teste dos 6 Minutos a andar” – um teste indireto para avaliar a capacidade aeróbia dos doentes (244,245), teste simples e utilizado em populações clínicas (246,247), que consiste na realização do maior número de voltas ao longo de um percurso de 30 metros, com marcações de cinco em cinco metros durante seis minutos (248).

#### 3.3.4. Análise Estatística

Numa primeira fase e após a divisão dos grupos de acordo com o valor do AdF, realizou-se análise descritiva dos dados (média  $\pm$  desvio padrão ou percentagem) e foi verificada a normalidade e homogeneidade utilizando, respetivamente, o teste de *Shapiro-Wilk* e o teste de *Levene*. Posteriormente, verificou-se a existência de diferenças significativas entre grupos através de teste *t* para amostras independentes. Sempre que se verificou uma diferença significativa entre grupos, calculou-se o *effect size* (ES) para determinar a magnitude dos efeitos através da padronização dos coeficientes de acordo com o desvio padrão entre participantes, utilizando-se os seguintes critérios: <0,2 – efeito reduzido; entre 0,2 e 0,6 –efeito pequeno; entre 0,6 e 1,2 – efeito moderado; entre 1,2 e 2,0 – efeito grande; e >2,0 efeito muito grande (249).

Tabela 5 - Plano operacional de variáveis do estudo 2.

| Variáveis                                | Descrição                                   | Unidades                        | Tipo                                 | Função                    |
|--|---|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| IDD                                      | Idade                                       | Anos                            | Quantitativa discreta – Independente | Caracterização da amostra |
| TAD                                      | Tempo após diagnóstico                      | Anos                            | Quantitativa discreta – Independente | Caracterização da amostra |
| DT                                       | Dimensão do tumor                           | Milímetros (mm)                 | Quantitativa discreta – Independente | Caracterização da amostra |
| <i>Antropométricas</i>                   |   |                                 |                                      |                           |
| ALT                                      | Altura                                      | Metros (m)                      | Quantitativa contínua – Independente |                           |
| MC                                       | Massa Corporal                              | Quilogramas (kg)                | Quantitativa contínua - Independente |                           |
| IMC                                      | Índice de massa corporal                    | kg/m <sup>2</sup>               | Quantitativa contínua - Independente |                           |
| <i>Hemodinâmicas</i>                     |   |                                 |                                      |                           |
| SatO <sub>2</sub>                        | Saturação de Oxigénio                       | %                               | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| FCr                                      | Frequência Cardíaca de Repouso              | Batimentos por minuto (bpm)     | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| PAS                                      | Pressão Arterial Sistólica                  | Milímetros por mercúrio (mm/Hg) | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| PAD                                      | Pressão Arterial Diastólica                 | Milímetros por mercúrio (mm/Hg) | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| <i>Testes da Capacidade Funcional</i>    |   |                                 |                                      |                           |
| FMI                                      | Resistência muscular dos membros inferiores | Número de repetições (nr)       | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| FMS                                      | Resistência muscular dos membros superiores | Metros (m)                      | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| AG                                       | Agilidade                                   | Segundos (s)                    | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| CA                                       | Capacidade aeróbia                          | Metros (m)                      | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| <i>Parâmetros de Composição Corporal</i> |   |                                 |                                      |                           |
| AdF                                      | Ângulo de Fase                              | Graus (°)                       | Quantitativa contínua - Independente |                           |
| ACT                                      | Água Corporal Total                         | Litros (L)                      | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| AIC                                      | Água Intracelular                           | Litros (L)                      | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| AEC                                      | Água Extracelular                           | Litros (L)                      | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| MG                                       | Massa Gorda                                 | Quilogramas (kg)                | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| MIG                                      | Massa Isenta de Gordura                     | Quilogramas (kg)                | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| MM                                       | Massa Muscular                              | Quilogramas (kg)                | Quantitativa contínua - dependente   |                           |
| MCC                                      | Massa Celular Corporal                      | Quilogramas (kg)                | Quantitativa contínua - dependente   |                           |

|             |  |                                    |
|-------------|--|------------------------------------|
| R -AEC/AIC  | Rácio entre a Água Extracelular e a Água Intracelular      | Quantitativa contínua - dependente |
| R - AEC/MCC | Rácio entre a Água Extracelular e a Massa Celular Corporal | Quantitativa contínua - dependente |
| R - AEC/ACT | Rácio entre a Água Extracelular e a Água I Corporal Total  | Quantitativa contínua - dependente |

Verificou-se ainda a relação entre variáveis contínuas em cada um dos grupos utilizando o coeficiente de correlação *produto-momento Pearson (r)*, para determinação das magnitudes das associações ( $r=0,10$  a  $0,29$  – pequena;  $r=0,30$  a  $0,49$  – moderada; e  $r=0,50$  a  $1$  – forte) (250). Foi utilizado o IBM-SPSS “*Statistical Package for the Social Sciences*”, versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) para analisar os dados considerando-se um nível de significância de  $p<0,05$ .

### 3.4. Resultados

#### 3.4.1 Características gerais

A Tabela 6 apresenta as características demográficas e de composição corporal das participantes não tendo sido verificadas diferenças significativas entre o G1 e o G2 para as variáveis referidas.

Verificou-se, no entanto, correlações entre variáveis. O G1 evidencia um maior número de correlações, esta diferença prende-se com o facto deste grupo apresentar correlação entre a idade e a massa corporal ( $r=-0,614$ ;  $p=0,025$ ), entre a pressão arterial sistólica e diastólica com o tempo após o diagnóstico, respetivamente ( $r=0,724$ ;  $p=0,005$ ;  $r=0,572$ ;  $p=0,041$ ), correlações estas que não se verificam no G2.

**Tabela 6** - Características demográficas e de composição corporal.

| Variáveis                            | G1 (n=13)<br>AdF≤5,6°      | G2 (n=12)<br>AdF>5,6°     | p       |
|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------|
| Idade (Anos)                         | 50,5 ± 8,6 <sup>a, b</sup> | 51,1 ± 8,9 <sup>h</sup>   | p=0,842 |
| Massa Corporal (kg)                  | 66,8 ± 10,1 <sup>c</sup>   | 67,5 ± 14,8 <sup>i</sup>  | p=0,888 |
| Altura (m)                           | 1,6 ± 0,6                  | 1,5 ± 0,6                 | P=0,054 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )             | 25,5 ± 3,9 <sup>d</sup>    | 27,3 ± 5,6                | p=0,344 |
| Saturação de Oxigênio (%)            | 97,2 ± 1,3                 | 97,1 ± 1,6                | p=0,799 |
| Frequência Cardíaca de Repouso (bpm) | 70,9 ± 8,9                 | 68,8 ± 9,2                | p=0,569 |
| Pressão Arterial Sistólica (mm/Hg)   | 117,4 ± 13 <sup>e, f</sup> | 118,6 ± 15,1 <sup>j</sup> | p=0,838 |
| Pressão Arterial Diastólica (mm/Hg)  | 81,5 ± 5,5 <sup>g</sup>    | 80,4 ± 8,3                | p=0,711 |
| Tempo após diagnóstico (Anos)        | 6,2 ± 5,5                  | 7,5 ± 5,9                 | p=0,585 |
| Dimensão do tumor (mm)               | 19,9 ± 13,5                | 27,8 ± 15,6               | p=0,182 |

p>0,05; <sup>a</sup> – Correlação com a massa corporal – r=-0,614; p=0,025; <sup>b</sup> – Correlação com o IMC – r=-0,668; p=0,135; <sup>c</sup> – Correlação com o IMC – r=-0,648; p>0,001; <sup>d</sup> – Correlação com a frequência cardíaca de repouso – r=0,559; p=0,047; <sup>e</sup> – Correlação com a pressão arterial diastólica – r=0,629; p=0,135; <sup>f</sup> – Correlação com o tempo após o diagnóstico – r=0,724; p=0,005; <sup>g</sup> – Correlação com o tempo após o diagnóstico – r=0,572; p=0,041; <sup>h</sup> – Correlação com o tempo após o diagnóstico – r=0,950; p>0,001; <sup>i</sup> – Correlação com o IMC – r=0,942; p>0,001; <sup>j</sup> – Correlação com a pressão arterial diastólica – r=0,861; p>0,001.

Na Tabela 7 estão presentes as principais características clínicas das sobreviventes de CM em estudo. Verifica-se que o grupo com um AdF superior, G2, tem um número superior de sobreviventes que realizaram unicamente radioterapia na fase dos tratamentos, um menor número de sobreviventes que realizaram os três tipos de tratamento (radioterapia, quimioterapia e terapia hormonal) e um maior número de sobreviventes que não realizaram qualquer tipo de terapia hormonal.

**Tabela 7** - Características clínicas das sobreviventes de cancro da mama em estudo.

| Variáveis                                      | G1 (n=13)          | G2 (n=12)          |
|--|--------------------|--------------------|
|  | AdF≤5,6°<br>Nr (%) | AdF>5,6°<br>Nr (%) |
| <i>Tratamentos</i>                             |                    |                    |
| Cirurgia                                       | 13 (100)           | 12 (100)           |
| Radioterapia                                   | 0 (0)              | 2 (16,7)           |
| Quimioterapia                                  | 2 (15,4)           | 3 (25)             |
| Terapia Hormonal                               | 0 (0)              | 1 (8,3)            |
| Radioterapia + Quimioterapia                   | 3 (23,1)           | 3 (25)             |
| Radioterapia + Quimioterapia +Terapia Hormonal | 8 (61,5)           | 3 (25)             |
| <i>Tipo de Cirurgia</i>                        |                    |                    |
| Mastectomia                                    | 12 (92,3)          | 10 (83,3)          |
| Quadrantectomia                                | 1 (7,7)            | 2 (16,7)           |
| <i>Terapia Hormonal</i>                        |                    |                    |
| Inibidores de Aromatase                        | 2 (15,4)           | 2 (16,7)           |
| Tamoxifen                                      | 5 (38,5)           | 2 (16,7)           |
| Inibidores de Aromatase + Tamoxifen            | 1 (7,7)            | 0 (0)              |
| Não realizou                                   | 5 (38,5)           | 8 (66,7)           |
| <i>Estadio do Tumor</i>                        |                    |                    |
| I  | 2 (15,4)           | 6 (50)             |
| II   | 7 (53,8)           | 4 (33,3)           |
| III  | 3 (23,1)           | 2 (16,7)           |
| IV   | 1 (7,79)           | 0 (0)              |
| <i>Tipo de Carcinoma da Mama</i>               |                    |                    |
| Carcinoma Ductal <i>in situ</i>                | 2 (15,4)           | 5 (41,7)           |
| Tipo Invasivo não especial                     | 6 (46,2)           | 5 (41,7)           |
| Carcinoma Lobular Invasivo                     | 4 (30,8)           | 2 (16,7)           |
| Carcinoma Papilar Invasivo                     | 1 (7,7)            | 0 (0)              |
| <i>Linfedema Secundário</i>                    |                    |                    |
| Sim  | 5 (38,5)           | 3 (25)             |
| Não  | 8 (61,5)           | 9 (75)             |

### 3.4.2. Testes da capacidade funcional

Na Tabela 8 encontram-se os resultados dos testes da capacidade funcional nos quais, após a realização do teste *t* para amostras independentes, não se verificam diferenças significativas entre os grupos em estudo. Verificaram-se, no entanto, correlações no G1, uma correlação direta e forte entre o “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos” e o “Teste TUG”,  $r=-0,651$ ;  $p=0,016$  e uma correlação forte de forma inversa entre o “teste TUG” e o “teste do arremesso da bola”  $r=-0,765$ ;  $p=0,002$ . Estas correlações não se verificam no G2, o que sugere uma maior homogeneidade dos resultados dos testes realizados neste grupo.

**Tabela 8** - Resultados dos testes da capacidade funcional nos grupos em estudo.

| Variáveis   | G1 (n=13)<br>AdF≤5,6°   | G2 (n=12)<br>AdF>5,6° | p       |
|---|-------------------------|-----------------------|---------|
| Teste de Levantar e sentar da cadeira em 30 segundos (reps) | 15,1 ± 3,9 <sup>a</sup> | 15,4 ± 4,1            | p=0,835 |
| Teste Timed Up and Go (TUG) (s)                             | 5,7 ± 0,7 <sup>b</sup>  | 6,1 ± 0,8             | p=0,264 |
| Teste do arremesso da bola (m)                              | 1,8 ± 0,7               | 1,9 ± 0,5             | P=0,451 |
| Teste dos 6 minutos a andar (m)                             | 804,9 ± 119,14          | 787,9 ± 76,2          | p=0,678 |

p>0,05; <sup>a</sup> - Correlação com o Teste Timed up and go – r=-0,651; p=0,016; <sup>b</sup> – Correlação com o teste do arremesso da bola – r=-0,765; p=0,002;

### 3.4.3. Análise da Bioimpedância elétrica

Nos parâmetros da análise da composição corporal por BIA (Tabela 9) e após realizar-se o teste *t* para amostras independentes, registaram-se diferenças significativas entre grupos em algumas variáveis. No AdF verificaram-se diferenças e magnitude de diferença *muito grande*, assim como no valor do rácio AEC/AIC que difere significativamente entre grupos e apresenta uma magnitude considerada *grande*.

O G2 apresenta valores de rácio AEC/MCC significativamente menores do que o G1, sendo a magnitude desta diferença de *muito grande*, no mesmo sentido, o rácio AEC/ACT apresenta valores significativamente superiores no G1, em comparação com o G2, sendo a magnitude desta diferença de *muito grande*. As restantes variáveis representadas na Tabela 9, não evidenciaram diferenças significativamente entre grupos.

No que respeita às correlações de *pearson* entre as variáveis representadas na Tabela 9 em cada um dos grupos em estudo, evidenciou-se que o G2 apresenta um maior número de correlações. No G1 apenas os vários rácios registados apresentam correlações com o AdF, sendo que todos estes rácios apresentam os seus valores aumentados neste grupo. De salientar no G2, a forte correção entre o valor do AdF e o valor da MCC e a forte correlação entre o AdF e os níveis de massa muscular, correlações estas que não se verificam no G1.

Relativamente às correlações de *pearson* entre as variáveis de bioimpedância e os testes da capacidade funcional, verificam-se duas correlações a destacar no G2, “o teste do arremesso da bola” apresenta uma forte correlação com a MCC ( $r=0,689$ ;  $p=0,013$ ) e com a AIC ( $r=0,691$ ;  $p=0,013$ ), evidenciando uma forte relação entre a componente muscular, representado pelo “teste do arremesso da bola” e a componente celular.

**Tabela 9** - Parâmetros de bioimpedância elétrica registados no estudo.

| Variáveis                    | G1 (n=13)<br>AdF≤5,6°         | G2 (n=12)<br>AdF>5,6°                 | p        | ES  |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|----------|-----|
| Ângulo de Fase (°)           | 5,2 ± 0,26 <sup>a, b, c</sup> | 5,9 ± 0,3 <sup>d, e, f, g, h, i</sup> | p>0,001* | 2,5 |
| Água Corporal Total (L)      | 31,7 ± 3,5                    | 31,7 ± 5,9                            | p=0,994  | -   |
| Água Intracelular (L)        | 19,5 ± 2,1                    | 19,7 ± 3,6                            | p=0,889  | -   |
| Água Extracelular (L)        | 12,2 ± 1,4                    | 12,0 ± 2,3                            | p=0,840  | -   |
| Massa Gorda (kg)             | 23,1 ± 8,9                    | 25,5 ± 10,5                           | p=0,543  | -   |
| Massa Isenta de Gordura (kg) | 43,2 ± 4,9                    | 43,2 ± 7,9                            | p=0,999  | -   |
| Massa Muscular (kg)          | 23,4 ± 2,8                    | 23,6 ± 4,7                            | p=0,885  | -   |
| Massa Celular Corporal (kg)  | 27,9 ± 3,1                    | 28,1 ± 5,2                            | p=0,877  | -   |
| Rácio (AEC/AIC)              | 0,62 ± 0,009                  | 0,61 ± 0,008                          | p=0,001* | 1,2 |
| Rácio (AEC/MCC)              | 0,44 ± 0,006                  | 0,42 ± 0,006                          | p=0,001* | 3,2 |
| Rácio (AEC/ACT)              | 0,40 ± 0,004                  | 0,37 ± 0,004                          | p=0,001* | 4,8 |

\*p>0,05; <sup>a</sup> – Correlação com o rácio (AEC/AIC) – r=-0,569; p=0,43; <sup>b</sup> – Correlação com rácio (AEC/MCC) – r=-0,577; p=0,039; <sup>c</sup> – Correlação com o rácio (AEC/ACT) – r=-0,636; p=0,020; <sup>d</sup> – Correlação com a água total corporal – r=0,717; p=0,009; <sup>e</sup> – Correlação com a água intracelular – r=0,731; p=0,007; <sup>f</sup> – Correlação com a água extracelular – r=0,694; p=0,012; <sup>g</sup> – Correlação com a massa isenta de gordura – r=0,722; p=0,008; <sup>h</sup> – Correlação com a massa muscular – r=0,731; p=0,007; <sup>i</sup> – Correlação com a massa celular corporal – r=0,732; p=0,007.

### 3.5. Discussão

Perante a pesquisa encontrada, este será o primeiro estudo que tem como objetivo verificar se existem diferenças ou associações nos valores obtidos nos testes da capacidade funcional e parâmetros de bioimpedância, entre grupos de sobreviventes de CM organizados de acordo com o valor de referência do AdF para esta população. Ainda poucos estudos procuraram verificar diferenças entre o valor de referência do AdF para cada tipo de cancro nos testes da capacidade funcional, nos compartimentos hídricos e na vitalidade e saúde celular em sobreviventes de cancro (74).

Os valores do AdF nos grupos em estudo, G1 (5,2° ± 0,26°) e G2 (5,9° ± 0,3°) são inferiores aos valores de referência para a população aparentemente saudável (63), o que está de acordo com a literatura existente (74,214,251) que refere que os doentes de cancro apresentam valores inferiores do AdF. Tem sido reportada uma relação entre a idade e o AdF sendo o valor de referência para mulheres entre os 50 e os 59 anos de 6,55° ± 0,87° (63), as idades médias do G1 (50,5 ± 8,6 anos) e G2 (51,1 ± 8,9 anos) estão nesse intervalo mas apresentando valores de AdF inferiores. Estes resultados são suportados por Gupta e colaboradores (48), os quais indicam que o valor de referência para mulheres sobreviventes de CM é inferior ao da população aparentemente saudável. O AdF tem sido descrito como um indicador de saúde e um preditor de sobrevivência em doentes de cancro (48,214).

Um estudo recente (74), utilizou o valor de referência de 4º (229) para dividir 124 sobreviventes de vários tipos de cancro. Neste estudo, os doentes com um menor AdF tinham uma maior gravidade clínica (estádios 2-4). Os resultados deste estudo, estão de acordo com os resultados do presente estudo, em que as sobreviventes com um maior AdF revelaram um valor reduzido no rácio AEC/ACT, com uma diferença significativa entre grupos ( $p < 0,001$ ), este rácio é indicador de uma distribuição anormal da água pelos compartimentos hídricos. Diversos estudos referem o efeito deletério de um estado deteriorado de hidratação corporal na sobrevivência da população em geral e em particular nos doentes de cancro (55,252,253).

O estudo de Cho e colaboradores (254), reportou melhorias significativas no rácio AEC/ACT em 29 mulheres sobreviventes de CM com linfedema secundário, após a realização de um programa de reabilitação (exercício físico, massagem drenante e colocação de bandas elásticas), apresentando o grupo com um linfedema severo a maior diferença ( $p = 0,007$ ). Um melhor valor do rácio AEC/ACT resulta numa diminuição do estado de edema, que consiste numa diminuição da AEC (220). Se considerarmos o valor de referência de 0,3955 para definir um edema severo (220), verificamos que o G1 apresenta valores superiores ( $0,40 \pm 0,004$ ) e que o resultado do G2 ( $0,37 \pm 0,004$ ) é inferior ao valor de referência, reforçando a relação entre valores mais baixos de AdF com o rácio AEC/ACT. Estes resultados reforçam a premissa de que o AdF possa ser um indicador do estado geral de edema em doentes de cancro.

No mesmo sentido, Nishiyama e colaboradores (187) ao estudar o estado nutricional (questionário *Global Subjective Assessment - SGA*) de 40 doentes com diagnóstico de cancro colorretal nas 24 horas antes da cirurgia, através da determinação do AdF ( $p = 0,002$ ) e da percentagem do rácio AEC/ACT ( $p = 0,047$ ) verificaram diferenças significativas entre o grupo com um estado nutricional adequado e o grupo que não tinha um estado nutricional adequado avaliado pelo *SGA*. Estas diferenças significativas entre grupos sugerem que um estado nutricional deficiente é revelador de uma perda de vitalidade e de integridade da membrana celular (105), de um acentuado nível de inflamação (255) e de possíveis alterações metabólicas que provocam uma diminuição de MCC (181,256,257). O AdF deve ser utilizado como um parâmetro de referência para estabelecer um estado nutricional adequado, utilizando o valor de referência de 6º para este efeito (187), existindo outros estudos que definem outros valores, por exemplo de 5º para homens, 4,6º para mulheres (180) e de 4,7º para ambos os sexos (258).

No presente estudo, as sobreviventes do G2, apresentam uma maior quantidade, qualidade e vitalidade celular, expressa pela forte correlação entre o AdF e a MCC ( $r = 0,732$ ;  $p = 0,007$ ). Outros estudos confirmam este resultado, acrescentando que o AdF pode ser utilizado

como um preditor da qualidade celular e da quantidade de AIC (259). Neste sentido, Stefani e colaboradores (47), verificaram que após um programa de treino aeróbio e de força não supervisionado com a duração de 12 meses em 28 mulheres sobreviventes de CM, os valores do AdF e da MCC aumentaram significativamente ao longo do período de intervenção, enquanto no GC não se verificaram tais resultados.

O AdF, além de ser um indicador da integridade celular, tem vindo a ser confirmado como um indicador da proporção da água nos compartimentos intra e extracelular, embora existam diversos fatores que podem ter uma influência no valor do AdF, como por exemplo o sexo, a idade e o valor do IMC (137,214). Em condições clínicas, como por exemplo em doentes oncológicos (187,214), a alteração no valor do AdF pode ser justificada pela redução da MIG e pelo aumento da AEC, conduzindo a um aumento no rácio AEC/AIC (260,261), que expressa o estado de hidratação celular e a integridade da parede celular (261–263).

No presente estudo verificaram-se diferenças significativas, ( $p=0,001$ ;  $ES=1,2$ ) entre os dois grupos no valor do rácio AEC/AIC. Resultado este que vai de encontro a outro estudo (228), que confirmou que um valor inferior a 5° pode indicar um aumento significativo da AEC e uma diminuição significativa da AIC, esta consequência, nomeadamente em doentes oncológicos, provoca danos na integridade das membranas celulares, conduzindo a um catabolismo celular (187,227) e a uma diminuição da esperança de vida (146). Podendo a explicação para estas duas consequências estar no facto de o catabolismo cancerígeno provocar uma perda acentuada de AIC e com isto uma perda acentuada da integridade muscular (94,261).

O estudo de Nishiyama e colaboradores (187), também registou diferenças significativas no rácio AEC/AIC ( $p=0,019$ ), mostrando que uma diminuição do AdF reflete uma perda de AIC e um aumento da AEC, aumentando desta forma o rácio AEC/AIC (260). Alguns autores encontraram relação ente o aumento da AEC com resultados pós-operatórios menos favoráveis (264–266).

Nesta linha de investigação, um estudo recente, dividiu 87 doentes de diversos tipos de cancro metastático pelo valor de 1,0 do rácio AEC/AIC (262). Esta divisão concluiu que o grupo com um rácio superior apresentou maior retenção de líquidos ( $p<0,001$ ), níveis superiores de inflamação, expressos pelos níveis séricos de proteína C-reativa ( $p=0,037$ ) e níveis de hemoglobina significativamente inferiores ( $p=0,001$ ). Os autores apresentam como explicação para esta desregulação a maior incidência de hiponatremia, (défice na concentração de sódio no sangue), que está relacionada principalmente com uma excessiva secreção da hormona

antidiurética (267,268). No mesmo sentido, no estudo de Yoon e colaboradores (214), realizado com 38 sobreviventes de cancro gastrointestinal, procuraram verificar a existência de diferenças significativas entre homens e mulheres nas variáveis de composição corporal, nomeadamente na AEC e AIC. Os resultados do estudo evidenciaram uma diferença significativa entre grupos para as variáveis em questão ( $p=0,02$ ), concluindo que uma diminuição do valor AIC é revelador de uma inflamação sistémica agressiva e não apenas localizada (269).

A correlação encontrada no presente estudo, especificamente no G2, entre os valores da AIC e o valor do AdF ( $r=0,731$ ;  $p=0,007$ ), foi também verificada noutro estudo (214), onde os sobreviventes de cancro do sexo masculino, quando comparados com homens aparentemente saudáveis, evidenciavam valores inferiores de AdF e de AIC ( $r=0,98$ ;  $p<0,01$ ), podendo esta correlação ser um indicador de integridade celular. Relativamente ao rácio AEC/AIC, o estudo evidenciou diferenças significativas entre os grupos, homens e mulheres sobreviventes de cancro e homens aparentemente saudáveis ( $p<0,05$ ), sendo o grupo dos sobreviventes de cancro a apresentar valores superiores do rácio. Em estadios mais avançados, existe um aumento da inflamação que conduz a um desequilíbrio neste rácio e a um maior stress celular, refletindo-se em valores diminuídos do AdF (214,270,271). Tais desequilíbrios podem ser consequências dos tratamentos (radioterapia, quimioterapia e terapia hormonal), que causam uma perda acentuada da integridade celular, refletindo-se na perda de funções essenciais como a manutenção de pressão osmótica e os gradientes de concentração (104,272).

Em algumas doenças, nomeadamente as oncológicas, um valor reduzido no AdF corresponde a um aumento do rácio AEC/AIC devido à perda de AIC e aumento de AEC (202), podendo em muitas situações, resultar em linfedema (273), resultante de um desequilíbrio entre a filtração capilar (274) e a drenagem do sistema linfático (275).

Relativamente ao rácio AEC/MCC, considerado um marcador do estado físico (58), os valores deste rácio podem ser alterados quando existe uma alteração significativa no rácio AEC/AIC, sendo concomitantemente acompanhadas por uma redução do valor do AdF (58). Este resultado corrobora o resultado evidenciado pelo presente estudo, em que o grupo com valores inferiores de AdF apresenta valores superiores no rácio AEC/MCC, existindo uma diferença significativa entre grupos ( $p=0,001$ ;  $ES=3,2$ ). Um estudo realizado com 75 sobreviventes de cancro da cabeça e pescoço, verificou que os valores do rácio AEC/MCC eram significativamente superiores nesta população em comparação com a população aparentemente saudável ( $p=0,008$ ) (62). Cotogni e colaboradores (50), realizaram um acompanhamento nutricional durante 90 dias na fase dos tratamentos de quimioterapia em 65 doentes de diversos tipos de

cancro. Durante a intervenção não se verificaram diferenças significativas no rácio AEC/MCC ( $p=0,082$ ). Além deste indicador negativo, também se verificou que o acompanhamento nutricional não evitou a diminuição de massa muscular durante a quimioterapia e não registou aumento no valor do AdF ao longo da intervenção.

Embora não se tivesse registado qualquer correlação entre o tamanho do tumor e o rácio AEC/MCC em qualquer um dos grupos, um estudo realizado com 30 sobreviventes de cancro do pulmão evidenciou fortes correlações entre estas duas variáveis ( $0,59$ ;  $p<0,001$ ) e entre o tamanho do tumor e o AdF, sendo esta correlação inversa ( $-0,55$ ;  $p=0,001$ ) (276). A título de exemplo, um outro estudo, verificou um aumento de 10% no rácio AEC/MCC, aumenta o risco de morte em 35% em doentes a realizar diálise peritoneal (277), um dado que revela a importância deste rácio.

Nos testes da capacidade funcional, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos em estudo. No entanto, no G2, registou-se uma forte correlação entre “o teste do arremesso da bola” e a AIC ( $r=0,691$ ;  $p=0,013$ ), resultado este que não é corroborado por outro estudo (278), embora utilizando testes diferentes, sem que se evidencie qualquer relação entre a força de prensão manual e os compartimentos hídricos. No entanto, reporta uma correlação entre o AdF e a força de prensão manual, resultado que vai de encontro a outro estudo (279).

No presente estudo, embora não se tenham verificado diferenças significativas entre grupos no “teste do arremesso da bola”, pode verificar-se que o G2 apresentou valores superiores, o que pode indiciar uma tendência para uma melhoria da função muscular em comparação com o G1. Noutras populações, já se verificou que uma redução da AIC reflete perdas na MCC, que pode conduzir a uma diminuição nos níveis de produção de força (93,201), podendo ser um parâmetro clínico muito relevante (278). Outro estudo realizado com doentes oncológicos num estadio avançado, refere que os doentes com um valor reduzido do AdF tinham valores reduzidos de força de prensão manual, apresentando uma esperança de vida inferior aos restantes (117).

Os presentes resultados e os resultados apresentados por outros estudos (278,280), apontam a necessidade de se monitorizar a capacidade funcional nos doentes oncológicos desde o momento do diagnóstico do tumor, de forma a identificar possíveis declínios da capacidade física. Um programa de exercício físico com a duração de 3 meses em 10 sobreviventes de cancro verificou uma melhoria significativa na aptidão cardiorrespiratória, expressa pelo “teste dos 6 minutos a andar”,  $p<0,05$ , não se tendo registado uma melhoria significativa nos níveis de força

dos membros inferiores, expresso pelo “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos”, nem correlações entre estes testes da capacidade funcional com os parâmetros de bioimpedância, nomeadamente, AdF, ACT, AEC e AIC (281). No entanto, a amostra reduzida e o tempo de intervenção, podem ter condicionado os resultados. Outro programa de exercício, com a duração de 12 semanas em 12 doentes de cancro esofágico, verificou diferenças significativas no “teste dos 6 minutos a andar” ( $p<0,003$ ) (282).

No que diz respeito ao CM, um programa de exercício físico realizado durante 12 semanas (31), evidenciou diferenças significativas no “teste TUG”,  $p<0,001$  e no “teste dos 6 minutos a andar”,  $p<0,001$ . No mesmo sentido, um estudo realizado com vários tipos de cancro, embora com um período inferior de intervenção - 6 semanas, relatou diferenças significativas entre grupos no “teste dos 6 minutos a andar”  $p<0,0001$  (283). Relativamente ao “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos”, um programa de exercício realizado com mulheres sobreviventes de diversos tipos de cancro com o diagnóstico clínico de edema, registou diferenças significativas,  $p<0,001$ , com o grupo que não realizava exercício físico (284).

Perante as conclusões reportadas por diversos estudos, torna-se relevante avaliar a capacidade funcional em sobreviventes de cancro, nomeadamente no CM (236,241), de forma a verificar se os efeitos associados à doença e aos tratamentos, tais como, a fraqueza muscular, o défice na aptidão cardiorrespiratória e na mobilidade e o aumento do risco de quedas (285,286), podem ser despistados através da utilização da técnica BIA e da análise dos parâmetros que a mesma permite avaliar, nomeadamente o AdF.

### 3.6. Limitações

Em futuras investigações recomenda-se: (i) aumentar a amostra, embora as variáveis em estudo cumprissem os critérios quanto à normalidade, o número das participantes em cada um dos grupos pode não ter permitido alcançar diferenças significativas em determinadas técnicas estatísticas; (ii) incluir outros métodos diretos de avaliar a força, nomeadamente, a força de prensão manual e através da avaliação da força com recurso a dinamómetros isocinéticos; e (iii) procurar verificar diferenças significativas em cada estadio do respetivo tipo de cancro.

### 3.7. Conclusão

Apesar de existirem poucos estudos que investiguem possíveis diferenças entre um maior e um menor valor do AdF de acordo com o valor de referência em sobreviventes de CM

no que concerne aos parâmetros de composição corporal e testes da capacidade funcional, os resultados do presente estudo evidenciam que as sobreviventes com um maior AdF possuem melhor qualidade, quantidade e integridade da membrana celular. Assim, o presente estudo confirma a hipótese de que os parâmetros da água corporal apresentam diferenças significativas de acordo com o valor de referência para a população de CM.

A correlação registada no G2 entre a MCC e o AdF, não se tendo verificado no G1, evidencia o declínio celular nas sobreviventes agrupadas no G1, que concomitantemente, possuem valores de rácio AEC/AIC, AEC/ACT e AEC/MCC superiores, sugerindo uma perda da função celular, nomeadamente, na manutenção de pressão osmótica e nos gradientes de concentração.

A massa corporal por si só não reflete o verdadeiro estado de saúde dos sobreviventes de cancro, devendo o método da BIA ser parte integrante da prestação de cuidados aos doentes e da monitorização do seu estado de saúde, desde o momento do diagnóstico. Embora o estudo não tenha realizado uma intervenção com um programa de exercício físico, devem promover-se intervenções nesta população, quer com uma vertente aeróbia, quer com uma vertente de força, para que se verifiquem melhorias na aptidão cardiorrespiratória, na função muscular e na composição corporal.

Relativamente aos testes da capacidade funcional realizados, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos, sendo necessários mais estudos que possam confirmar estes resultados. No entanto, é de salientar, a correlação registada no G2 entre a AIC e o “teste do arremesso da bola”, que demonstra uma melhor integridade celular que é protetora de uma eficaz função muscular.

Concluindo, os resultados deste estudo indicam que o AdF parece ser um marcador promissor do estado de saúde e da capacidade funcional das sobreviventes de CM. Através deste parâmetro pode-se investigar possíveis alterações na membrana celular e no equilíbrio entre os vários compartimentos da água corporal, sendo que, este estudo suporta a investigação que refere que um valor inferior a 5,6° de AdF indica uma perda e deterioração da função celular e muscular.

## Capítulo 4. Estudo 3 – Relação entre a capacidade funcional e a variabilidade da frequência cardíaca em sobreviventes de cancro da mama: um estudo transversal

### 4.1. Introdução

As doenças oncológicas são um problema de saúde pública em todo o mundo e foram a segunda causa de morte nos Estados Unidos em 2019 (191). O cancro da mama (CM) é a neoplasia maligna mais comum entre mulheres em todo o mundo (287). A elevada incidência e mortalidade fazem do CM um problema de saúde pública muito importante (6). A taxa de mortalidade devido a este tipo de cancro tem vindo a diminuir de ano para ano, evidenciando uma evolução que reflete os avanços nos tratamentos, embora a sobrevivência de um doente oncológico varie muito de acordo com o tipo de cancro, o estadió e a idade no momento do diagnóstico, segundo o *American Cancer Society* (288). Em Portugal, os números de 2018 revelam que foram diagnosticados 58,199 novos casos de cancro, onde 6,974 casos eram referentes a CM, sendo que 1,748 (6%) doentes não conseguiram sobreviver (10).

Deve-se tomar atenção aos efeitos secundários dos tratamentos, sejam eles agudos ou crónicos, nomeadamente a insuficiência cardíaca (IC) e a disfunção do sistema nervoso autónomo (SNA), que afeta a sobrevivência e a qualidade de vida dos sobreviventes de cancro (42,289). Vários medicamentos de quimioterapia, especialmente as *antraciclinas*, podem induzir uma desregulação no controlo autonómico cardíaco, provocando um aumento da frequência cardíaca, uma diminuição entre cada batimento cardíaco e arritmias cardíacas (290). No entanto, a radioterapia e a cirurgia podem induzir síndromes anatómicas mais localizadas, ou seja, algumas manifestações do SNA podem ser induzidas pela radiação que provoca danos na glândula ou no tecido epitelial no campo radioterápico (289). A falência dos *barorreflexos* tem sido apontada como uma consequência da radiação induzida em zonas como o pescoço e o peito, devido aos danos causados no seio carotídeo e nos nervos glossofaríngeos (291–293). Dois estudos diferentes demonstraram que o comprometimento do SNA induzido por radiação é um processo progressivo que pode ocorrer só ao fim de alguns anos após a realização de radioterapia (294,295).

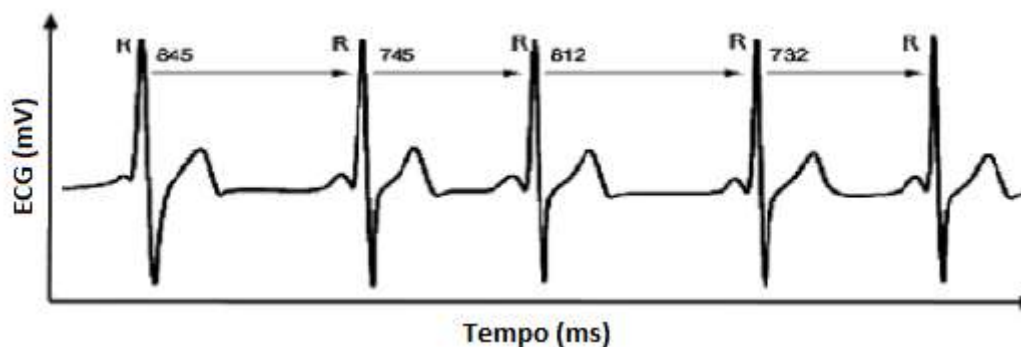
A IC tem associada um fator de risco com elevados efeitos nocivos: a toxicidade dos tratamentos, em especial a quimioterapia e a radioterapia (estágio A). Seguir-se-á uma disfunção cardíaca assintomática (estágio B), que antecipa o desenvolvimento de sinais e sintomas claros (estágios C e D) (296). Diversos estudos destacam a importância de se estudar a

disfunção cardíaca como um preditor de problemas cardiovasculares (29,43,72). A disfunção cardíaca pode ter expressão no aumento da frequência cardíaca (em repouso e em exercício) (cronotropismo), diminuição da condução do sinal elétrico nos nódulos, sinusal e auriculoventricular (dromotropismo) e menor contratilidade ventricular esquerda (inotropismo) (29,42,297). Esta disfunção é explicada por uma excessiva ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e por uma reduzida atividade parassimpática (SNP), ambos ramos do SNA (43,298). A *European Society of Cardiology* (299), refere que as complicações relacionadas com os tratamentos para o cancro podem surgir anos após os tratamentos, devido à sua toxicidade.

A disfunção do SNA é um problema que afeta cerca de 80% dos doentes de cancro (71), estando associada à redução da sobrevivência (300). O SNA assume um especial relevo no controlo autonómico do coração na situação de repouso, em situações de ortostatismo, na regulação térmica ou durante a prática de exercício físico (301,302). Este sistema regula as suas funções através dos seus dois ramos: SNS e SNP (303). O SNP assume um papel inibitório, através da ação do nervo vago e dos neurónios parassimpáticos pós-ganglionares, que provocam uma redução da frequência cardíaca e, em menor grau, uma menor contratilidade ventricular, garantido assim uma eficaz regulação entre o trabalho efetuado pelo coração e as reais necessidades do organismo (303). Na situação de repouso, o SNP tem uma ação dominante no controlo da função cardíaca, o que provoca uma diminuição da frequência cardíaca devido à libertação de acetilcolina, neurotransmissor responsável por esta ação, provocando uma hiperpolarização da membrana (304). Por outro lado, quando estamos sujeitos a situações de stress, ou quando realizamos exercício físico, a função cardíaca passa a ter um controlo predominante do SNS, tendo como consequência o aumento da frequência cardíaca e a força de contração ventricular (303). Este domínio simpático sobre a função cardíaca, promove uma libertação de adrenalina e da noradrenalina pela glândula supra-renal, sendo transportadas pelo sangue até às células musculares cardíacas, sendo que a adrenalina demora mais tempo a atuar sobre o coração, mas os seus efeitos são mais duradouros (303,304).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida da resposta do SNA ao stress, fornecendo informação sobre o controlo autonómico cardíaco e a regulação entre o SNS e o SNP (64). A VFC tem o potencial de fornecer informações adicionais sobre várias condições clínicas (65–68). É um marcador promissor para avaliar a regulação do SNA sobre o coração, sendo um processo não invasivo, tendo por base as variações da distância temporal entre dois picos da onda R (intervalo RR) do complexo QRS (69,70), como demonstra a Figura 3. Desde do estabelecimento das linhas orientadoras pela *European Society of Cardiology and the North*

*American Society of Pacing and Electrophysiology* (67), a VFC tem adquirido uma especial relevância na investigação do SNA (305), podendo ser considerada uma ferramenta de prognóstico com relevância clínica (66). Para análise da VFC existem vários métodos possíveis, nomeadamente, no domínio do tempo, no domínio da frequência e por métodos não lineares (65,67,306). Através destes métodos, é possível reunir um conjunto de parâmetros que fornecem indicações sobre o estado do SNA.



**Figura 3** - Cálculo da variabilidade da frequência cardíaca com base nos intervalos RR do complexo QRS, adaptado de Visnovcova e colaboradores (70).

As alterações nos padrões da VFC proporcionam um indicador de possíveis perturbações na saúde e no SNA (307), sendo essencial um nível ótimo de VFC para o organismo se adaptar a diferentes estímulos (308). Valores reduzidos nos parâmetros da VFC indicam uma capacidade reduzida de adaptação com uma insuficiência do SNA, enquanto valores elevados sugerem uma boa capacidade de adaptação e mecanismos autonómicos eficientes (65,309,310), sendo que os valores dos parâmetros da VFC podem ser afetados por diversos fatores, nomeadamente, fisiológicos, genéticos, ambientais e ainda pelo estilo de vida (311).

Diversos estudos evidenciaram que uma excessiva ativação do SNS em repouso, pode desencadear diversos processos nocivos, nomeadamente, processos inflamatórios locais, promovendo o aumento do stress oxidativo (312) e uma disseminação metastática (313). A disfunção do SNA é um denominador comum associado a doenças agudas e crónicas e um fator de risco para possíveis complicações em algumas doenças, nomeadamente, na sobrevivência em doentes oncológicos, doenças cardiovasculares, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (84,314–317). Uma maior atividade simpática e uma menor atividade parassimpática, promove níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias em circulação (318).

Neste sentido, o estudo de Fagundes e colaboradores (317), verificou em 109 mulheres sobreviventes de CM, que as mulheres que apresentam maior concentração de noradrenalina

no sangue, relataram ter níveis superiores de fadiga e parâmetros reduzidos da VFC, demonstrando que, os níveis baixos de VFC associam-se a um perfil do SNA mal adaptativo, caracterizado por maior atividade simpática na situação de repouso.

Arab e colaboradores (83), verificaram que a quimioterapia e a cirurgia demonstraram ter um efeito importante na desregulação entre o SNS e o SNP. Estes resultados estão de acordo com outra revisão que incluiu uma meta-análise (84), onde a sobrevivência global dos doentes de cancro foi significativamente maior no grupo com valores mais elevados da VFC. Quanto mais elevado é o estadio do cancro, menor é a regulação entre SNS/SNP, existindo uma excessiva ativação do SNS (69).

Os índices RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN em ms) e pNN50 (percentagem do número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms) estão correlacionados com marcadores específicos de efeitos vagais (67,319). Confirmando esta premissa, o estudo de Arab e colaboradores (69), demonstrou que estes índices são reduzidos em estadios de cancro mais avançados e acrescenta ainda que no início dos tratamentos existe uma associação entre o estadio e os parâmetros VFC, devendo estudar-se desde logo os valores destes parâmetros. Um estudo realizado com mulheres sobreviventes de CM e aparentemente saudáveis, evidenciou que o grupo das mulheres sobreviventes de CM apresentam uma frequência cardíaca de repouso mais elevada e valores inferiores para os domínios do tempo, SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais) e RMSSD e para o domínio da frequência, as ondas de alta frequência (HF) da VFC (72). Confirmando esta evidência, o estudo de Thayer e colaboradores (320), registou uma diminuição acentuada no parâmetro HF do domínio da frequência em mulheres sobreviventes de CM um ano após a cirurgia.

A função do SNA pode ser facilmente prejudicada, quer pelos tratamentos realizados, quer pelos efeitos a longo prazo induzidos pelo cancro, assim, é fundamental melhorar a deteção de problemas do SNA de forma a oferecer um tratamento adequado, identificando doentes em risco de complicações secundárias, sendo importante promover a investigação das complicações do SNA nos doentes oncológicos (289). Ainda existe pouca informação sobre a relação existente entre a disfunção autonómica cardíaca, expressa pela VFC e os parâmetros funcionais, expressos por 4 testes funcionais, em sobreviventes de CM, sendo este estudo um dos primeiros a procurar verificar a relação entre estes dois parâmetros.

## 4.2. Objetivos

O objetivo do presente estudo foi verificar a existência de relação entre o controlo autonómico cardíaco, expresso pela VFC e os parâmetros funcionais em mulheres sobreviventes de CM.

A hipótese operacional do estudo é saber se os parâmetros funcionais apresentam relação com a VFC em mulheres sobreviventes de CM.

## 4.3. Métodos

### 4.3.1. Caracterização da Amostra

Este estudo transversal incluiu 25 mulheres sobreviventes de CM, com uma média de idade, altura e massa corporal de, respetivamente,  $50,8 \pm 8,8$  anos,  $1,6 \pm 0,7$  metros (m) e  $67,1 \pm 12,3$  quilogramas (kg), voluntárias no estudo, que para serem incluídas tiveram de apresentar o consentimento do médico oncologista.

Todas as participantes forneceram e assinaram o consentimento informado (anexo II). Todas as participantes foram recrutadas através da divulgação do projeto nas plataformas sociais, com a parceria da Associação Nacional de Doentes Linfáticos e da Clínica das Conchas, os anexos III e IV foram utilizados na fase de recrutamento. O comité de ética do Instituto Politécnico de Santarém aprovou o estudo, de acordo com a Declaração de Helsínquia, (anexo I).

Os critérios de inclusão foram os seguintes: *i)* mulheres com idades entre os 30 e os 69 anos; *ii)* diagnóstico primário de CM confirmado por biopsia (estadio I a IV); *iii)* não ter sido realizado nenhum tratamento antes do diagnóstico do cancro (cirúrgico ou não cirúrgico); *iv)* não estar grávida; e *v)* não ter consumido café ou bebidas energéticas pelo menos 3 horas antes da avaliação (69). Os critérios de exclusão foram os seguintes: *i)* presença de tumor; *ii)* possuir problemas cardiovasculares (*e.g.* IC pré-diagnóstico do tumor); e *iii)* ter outras doenças (*e.g.* diabetes, hipertensão, depressão).

### 4.3.2. Procedimentos e Materiais Utilizados

Através do acesso consentido foi registada a informação sobre a idade, o tipo de tumor, os tratamentos realizados, o ano de diagnóstico do tumor, a medicação atual, o tipo de cirurgia e o estadio do tumor. Após a familiarização com os procedimentos e avaliação, foram medidos:

a pressão arterial, a frequência cardíaca de repouso, a saturação de oxigénio, as variáveis antropométricas, de bioimpedância elétrica e a capacidade funcional através de 4 testes.

#### 4.3.2.1. Avaliações Antropométricas

Todas as participantes foram pesadas na posição bípede e com o mínimo de roupa possível, sem calçado e sem qualquer objeto pessoal (*e.g.* relógio de pulso, anel ou brincos) através da balança *Omron HBF-500* (Omron, Matsusaka Co. LTD., Japão), validada por Pribyl e colaboradores (230) registando-se sempre o valor aproximado a 0,01 kg.

A estatura das participantes foi medida através de um estadiómetro (Seca 220, Alemanha, Hamburgo). Solicitou-se às participantes que retirassem o calçado e as meias antes de subirem para a base do estadiómetro, ficando de costas para a parede. Após subirem para o estadiómetro, as participantes mantiveram os pés unidos pelos calcanhares, pontas dos pés afastadas aproximadamente 60°, braços naturalmente pendentes ao longo do corpo e mãos abertas com as palmas encostadas às faces laterais das coxas. O avaliador, após colocar a cabeça das participantes alinhada com o plano de Frankfurt, desceu o cursor do estadiómetro contra a cabeça das participantes realizando a leitura e registo do valor, sempre com uma aproximação de 0,1 centímetros.

Todas as avaliações (massa corporal e estatura) foram realizadas pelo mesmo avaliador, de forma a minimizar possíveis erros de medição, baseando-se nas linhas orientadoras de Marfell e colaboradores (231). Posteriormente, calculou-se o IMC [peso (kg)/altura (m<sup>2</sup>)].

#### 4.3.2.2. Avaliação do Sistema Nervoso Autónomo

Para a medição da VFC as participantes permaneceram em decúbito dorsal, num espaço sem ruído e com temperatura ambiente de 22-23°C, durante 10 minutos. Os primeiros 5 minutos de recolha foram excluídos (período de estabilização) e os 5 minutos restantes foram utilizados para calcular as variáveis no domínio do tempo e da frequência (29).

No domínio do tempo, foram calculados os seguintes índices: *i*) média de todos os intervalos RR (ms); *ii*) SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais, em ms); *iii*) RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos NN, em ms); e *iv*) pNN50 (percentagem do número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms). Para o domínio da frequência, foram calculados os seguintes índices: *i*) a componente de HF (alta frequência) (0,15-0,4 Hertz (Hz)); *ii*) a componente de LF (baixa frequência) (0,04-0,15 Hz), analisadas em unidades absolutas (ms); e *iii*) a razão (LF/HF).

A análise espectral foi calculada usando o algoritmo de transformação de Fourier (67). Os intervalos RR (distância temporal entre dois picos da onda R) registados no tacograma foram enviados da porta de transmissão de dados do recetor de pulso para o software *Polar Pro Trainer 5* (Polar, Finlândia).

As séries do intervalo RR foram filtradas no software, garantindo-se a ausência de artefactos. Os dados da VFC foram analisados pelo software *Kubios HRV* (Kubios, Grupo de Análise Biosignal e Imagem Médica, Departamento de Física, Universidade de Kuopio, Finlândia) (321). As séries do intervalo RR com mais de 5% de erro foram excluídas da análise. O equipamento utilizado foi um cardiofrequencímetro da marca e modelo *Polar RS800Cx* não invasivo com banda de tecnologia *WaerLink Wind* (Polar, Finlândia), que fornece dados confiáveis do intervalo RR (322–324).

#### 4.3.2.3. Testes da capacidade funcional

Foram realizados os seguintes testes para avaliar a funcionalidade: a) “Teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos” – um teste indireto para medir a força dos membros inferiores (96,236–238) que mede o número de vezes que o doente consegue levantar e sentar-se numa cadeira em 30 segundos, sem a utilização dos membros superiores (239); b) “Teste *“Timed up and go”* (TUG)” – um teste indireto para a capacidade funcional (240), validado para idosos, mas aplicado em sobreviventes de cancro (31,241,242) no qual os doentes realizam um percurso de 3 metros (em ambos os sentidos) no menor tempo possível (240); c) “Teste do arremesso da bola” – um teste indireto para medir a força dos membros superiores (243), no qual estando na posição sentado, o doente atira a bola medicinal (3kg) o mais longe possível, partindo o movimento do peito para a frente, realizando duas tentativas, com um intervalo de 90 segundos entre cada uma (243); e d) “Teste dos 6 Minutos a andar” – um teste indireto para avaliar a capacidade aeróbia dos doentes (244,245), teste simples e utilizado em populações clínicas (246,247), que consiste na realização do maior número de voltas ao longo de um percurso de 30 metros, com marcações de cinco em cinco metros durante seis minutos (248).

#### 4.3.4. Análise Estatística

Numa primeira fase, foi realizada uma primeira análise com recurso à estatística descritiva (média  $\pm$  desvio padrão ou percentagem) para todas as variáveis em estudo. Após esta análise, foi verificada a normalidade e homogeneidade para todas as variáveis em estudo utilizando, respetivamente, o teste de *Shapiro-Wilk* e o teste de *Levene*. Numa terceira etapa, verificou-se a relação entre as variáveis contínuas utilizando o coeficiente de correlação

produto-momento Pearson ( $r$ ), para um  $p < 0,05$ , permitindo assim determinar as magnitudes das associações ( $r = 0,10$  a  $0,29$  – pequena;  $r = 0,30$  a  $0,49$  – moderada; e  $r = 0,50$  a  $1$  – forte) (250).

**Tabela 10** - Plano operacional de variáveis do estudo 3.

| Variáveis   | Descrição                                       | Unidades                    | Tipo                                   | Função                    |
|---|---|-----------------------------|--|---------------------------|
| IDD   | Idade   | Anos                        | Quantitativa discreta – Independente   | Caracterização da amostra |
| TAD   | Tempo após diagnóstico                          | Anos                        | Quantitativa discreta – Independente   | Caracterização da amostra |
| DT  | Dimensão do tumor                               | Milímetros (mm)             | Quantitativa discreta – Independente   | Caracterização da amostra |
| EDT   | Estadio do tumor                                |                             | Quantitativa discreta – Independente   | Caracterização da amostra |
| <i>Antropométricas</i>                                    |   |                             |  |                           |
| ALT   | Altura  | Metros (m)                  | Quantitativa contínua – Independente   |                           |
| MC  | Massa Corporal                                  | Quilogramas (kg)            | Quantitativa contínua - Independente   |                           |
| IMC   | Índice de massa corporal                        | kg/m <sup>2</sup>           | Quantitativa contínua - Independente   |                           |
| <i>Hemodinâmicas</i>                                      |   |                             |  |                           |
| SatO <sub>2</sub>   | Saturação de Oxigênio                           | de Percentagem (%)          | Quantitativa contínua - dependente     |                           |
| FCr   | Frequência Cardíaca de Repouso                  | Batimentos por minuto (bpm) | Quantitativa contínua - dependente     |                           |
| PAS   | Pressão Arterial Sistólica                      | Milímetros mercúrio (mm/Hg) | por Quantitativa contínua - dependente |                           |
| PAD   | Pressão Arterial Diastólica                     | Milímetros mercúrio (mm/Hg) | por Quantitativa contínua - dependente |                           |
| <i>Testes da Capacidade Funcional</i>                     |   |                             |  |                           |
| FMI   | Resistência muscular dos membros inferiores     | Número de repetições (nr)   | Quantitativa contínua - dependente     |                           |
| FMS   | Resistência muscular dos membros superiores     | Metros (m)                  | Quantitativa contínua - dependente     |                           |
| AG  | Agilidade                                       | Segundos (s)                | Quantitativa contínua - dependente     |                           |
| 6mA   | Capacidade aeróbia                              | Metros (m)                  | Quantitativa contínua - dependente     |                           |
| <i>Parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca</i> |   |                             |  |                           |
| SDNN  | Desvio padrão de todos os intervalos RR normais | Milissegundos (ms)          | Quantitativa contínua - dependente     |                           |
| RMSSD   | Raiz quadrada da média do quadrado das          | Milissegundos (ms)          | Quantitativa contínua - dependente     |                           |

|           |  |                    |                                    |
|-----------|--|--------------------|------------------------------------|
|           | diferenças entre intervalos NN   |                    |                                    |
| pNN50     | Percentagem do número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms | Percentagem (%)    | Quantitativa contínua - dependente |
| LF        | Ondas de Baixa Frequência  | Milissegundos (ms) | Quantitativa contínua - dependente |
| HF        | Ondas de Alta Frequência   | Milissegundos (ms) | Quantitativa contínua - dependente |
| R – LF/HF | Rácio entre ondas de baixas frequências e ondas de altas frequências                 |                    | Quantitativa contínua - dependente |

Por fim, efetuou-se uma análise de regressão linear múltipla para construir um modelo matemático para testar o valor preditivo de alguns parâmetros (tempo após o diagnóstico, o estadio do tumor, a pressão arterial diastólica, o teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos, o teste do arremesso da bola e o teste dos 6 minutos a andar) na explicação dos valores de alguns índices VFC (SDNN, RMSSD, LF e HF). Utilizou-se o IBM-SPSS “*Statistical Package for the Social Sciences*”, versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) para analisar os dados considerando-se um nível de significância de  $p < 0,05$ .

#### 4.4. Resultados

##### 4.4.1. Características gerais

Na Tabela 11 estão registados os parâmetros demográficos e de composição corporal das sobreviventes de CM em estudo. De salientar que os valores do IMC se encontram um pouco acima do valor considerado normal. Quanto aos valores registados da pressão arterial sistólica e diastólica, encontram na zona considerada de baixo risco cardiovascular. Na Tabela 12 podemos notar que o tempo médio após o diagnóstico do tumor foi de 6,8 anos.

**Tabela 11** - Características demográficas e de composição corporal.

| Variáveis                            | Total (n=25) |
|--------------------------------------|--------------|
| Idade (Anos)                         | 50,8 ± 8,8   |
| Massa Corporal (kg)                  | 67,1 ± 12,3  |
| Altura (m)                           | 1,6 ± 0,7    |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )             | 26,3 ± 4,8   |
| Saturação de Oxigénio (%)            | 97,1 ± 1,4   |
| Frequência Cardíaca de Repouso (bpm) | 69,8 ± 8,9   |
| Pressão Arterial Sistólica (mm/Hg)   | 117,9 ± 14,2 |
| Pressão Arterial Diastólica (mm/Hg)  | 80,7 ± 6,8   |
| Tempo após diagnóstico (Anos)        | 6,8 ± 5,6    |
| Dimensão do tumor (mm)               | 24,4 ± 16,4  |

Todas as participantes realizaram cirurgia após o diagnóstico, sendo que 88% realizaram mastectomia e 12% realizaram quadrantectomia. Juntamente com a cirurgia, observou-se que 8% das participantes realizaram radioterapia, 20% realizaram quimioterapia, 24% realizaram quimioterapia e radioterapia, 44% realizaram quimioterapia, radioterapia e hormonoterapia e 4% realizou apenas hormonoterapia, tendo estes tratamentos sido sempre realizados após a cirurgia. Registou-se também que a maioria das participantes ficaram com linfedema secundário nos membros inferiores e superiores após a cirurgia. O estadió predominante do cancro foi o II, sendo o principal tipo de cancro o invasivo não especial (*Invasive no special type*).

**Tabela 12** - Características clínicas das sobreviventes de cancro da mama em estudo.

| <b>Variáveis</b>                               | <b>Total (n=25)<br/>Nr (%)</b> |
|--|--------------------------------|
| <i>Tratamentos</i>                             |                                |
| Cirurgia                                       | 25 (100)                       |
| Radioterapia                                   | 2 (8)                          |
| Quimioterapia                                  | 5 (20)                         |
| Terapia Hormonal                               | 1 (4)                          |
| Radioterapia + Quimioterapia                   | 6 (24)                         |
| Radioterapia + Quimioterapia +Terapia Hormonal | 11 (44)                        |
| <i>Tipo de Cirurgia</i>                        |                                |
| Mastectomia                                    | 22 (88)                        |
| Quadrantectomia                                | 3 (12)                         |
| <i>Terapia Hormonal</i>                        |                                |
| Inibidores de Aromatase                        | 4 (16)                         |
| Tamoxifen                                      | 7 (28)                         |
| Inibidores de Aromatase + Tamoxifen            | 1 (4)                          |
| Não realizou                                   | 13 (52)                        |
| <i>Estádio do Tumor</i>                        |                                |
| I  | 2 (8)                          |
| II   | 13 (52)                        |
| III  | 7 (28)                         |
| IV   | 3 (12)                         |
| <i>Tipo de Carcinoma da Mama</i>               |                                |
| Carcinoma Ductal <i>in situ</i>                | 7 (28)                         |
| Tipo Invasivo não especial                     | 11 (44)                        |
| Carcinoma Lobular Invasivo                     | 6 (24)                         |
| Carcinoma Papilar Invasivo                     | 1 (4)                          |
| <i>Linfedema Secundário</i>                    |                                |
| Sim  | 17 (68)                        |
| Não  | 8 (32)                         |

#### 4.4.2. Testes da capacidade funcional

Na Tabela 13 podemos observar os resultados dos 4 testes da capacidade funcional. Evidenciam-se valores reduzidos de força muscular nos membros inferiores e superiores expressos pelo “teste do arremesso da bola” e “levantar e sentar da cadeira em 30 segundos” e um défice da agilidade, expresso pelo “teste TUG”.

Na Tabela 14 podemos verificar a relação entre os testes e as variáveis clínicas. Analisando os resultados, verificamos que o “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos” tem uma relação moderada de forma inversa ( $r=-0,482$ ;  $p=0,015$ ) com o “teste TUG”. O “teste TUG” tem uma relação forte ( $r=0,567$ ;  $p=0,003$ ) com o tempo após diagnóstico, uma relação moderada com a idade ( $r=0,446$ ;  $p=0,025$ ) e tem uma relação moderada com a pressão arterial sistólica e diastólica ( $r=0,429$ ;  $p=0,032$ ) e ( $r=0,444$ ;  $p=0,026$ ), respetivamente. O “teste do arremesso da bola” tem uma relação moderada de forma inversa com a idade ( $r=-0,444$ ;

$p=0,026$ ), tem igualmente uma relação moderada de forma inversa com o tempo após diagnóstico ( $r=-0,437$ ;  $p=0,029$ ), tem uma relação forte com a massa corporal ( $r=0,525$ ;  $p=0,007$ ) e tem ainda uma relação forte de forma inversa ( $r=-0,516$ ;  $p=0,008$ ) com o “teste TUG”. O “teste dos 6 minutos a andar” apresenta uma relação moderada de forma inversa ( $r=-0,410$ ;  $p=0,042$ ) com o “teste TUG”.

**Tabela 13** - Resultados dos testes da capacidade funcional e dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca.

| Variáveis  | Total (n= 25) |
|--|---------------|
| <i>Testes da Capacidade Funcional</i>                  |               |
| Teste de Levantar e sentar da cadeira em 30 seg (reps) | 15,2 ± 3,9    |
| Teste Timed Up and Go (TUG) (s)                        | 5,9 ± 0,8     |
| Teste do arremesso da bola (m)                         | 1,9 ± 0,6     |
| Teste dos 6 minutos a andar (m)                        | 796,8 ± 99,2  |
| <i>VFC – Domínio do Tempo</i>                          |               |
| Intervalo RR (ms)                                      | 778,2 ± 157,9 |
| SDNN (ms)  | 35,8 ± 17,2   |
| RMSSD (ms)   | 41,3 ± 21,1   |
| pNN50 (%)  | 10,9 ± 13,6   |
| <i>VFC – Domínio da Frequência</i>                     |               |
| LF (ms <sup>2</sup> )                                  | 169,1 ± 52,1  |
| HF (ms <sup>2</sup> )                                  | 127,1 ± 51,1  |
| LF/HF  | 1,5 ± 0,6     |

#### 4.4.3. Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Na Tabela 14 observa-se uma relação significativa entre os índices VFC, domínio do tempo e da frequência e entre os parâmetros de saúde e os índices VFC. O “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos” é o único teste da capacidade funcional com relação a um índice VFC (índice HF) apresentando uma relação moderada ( $r=0,458$ ;  $p=0,021$ ).

No domínio do tempo, apenas o intervalo RR possui uma relação moderada com a idade ( $r=0,469$ ;  $p=0,018$ ) e uma relação forte com o tempo após diagnóstico ( $r=0,562$ ;  $p=0,003$ ). Evidenciam-se relações entre os índices do domínio do tempo e da frequência nomeadamente entre LF e SDNN ( $r=0,663$ ;  $p<0,001$ ), LF e RMSSD ( $r=0,535$ ;  $p=0,006$ ), enquanto que HF e o rácio LF/HF não apresentam relação com nenhuma variável do domínio do tempo.

Tabela 14 - Correlações entre as variáveis em estudo.

| Variável                              | 1             | 2             | 3             | 4             | 5            | 6             | 7              | 8     | 9     | 10            | 11            | 12            | 13   | 14           | 15             | 16 |
|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|----------------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|------|--------------|----------------|----|
| 1 Idade (anos)                        | 1             |               |               |               |              |               |                |       |       |               |               |               |      |              |                |    |
| 2 Tempo após o diagnóstico (anos)     | <b>,731**</b> | 1             |               |               |              |               |                |       |       |               |               |               |      |              |                |    |
| 3 Massa Corporal (kg)                 | -,305         | -,260         | 1             |               |              |               |                |       |       |               |               |               |      |              |                |    |
| 4 Pressão Arterial Sistólica (mm/Hg)  | ,360          | <b>,549**</b> | ,199          | 1             |              |               |                |       |       |               |               |               |      |              |                |    |
| 5 Pressão Arterial Diastólica (mm/Hg) | <b>,443*</b>  | <b>,486*</b>  | ,078          | <b>,751**</b> | 1            |               |                |       |       |               |               |               |      |              |                |    |
| 6 Levantar e sentar da cadeira        | -,145         | -,079         | ,076          | -,244         | -,218        | 1             |                |       |       |               |               |               |      |              |                |    |
| 7 TUG (s)                             | <b>,446*</b>  | <b>,567**</b> | -,390         | <b>,429*</b>  | <b>,444*</b> | <b>-,482*</b> | 1              |       |       |               |               |               |      |              |                |    |
| 8 Arremesso da bola (m)               | <b>,444*</b>  | <b>-,437*</b> | <b>,525**</b> | ,094          | -,116        | ,219          | <b>-,516**</b> | 1     |       |               |               |               |      |              |                |    |
| 9 6 minutos a andar (m)               | -,096         | -,016         | ,180          | ,039          | -,350        | ,068          | <b>-,410*</b>  | ,333  | 1     |               |               |               |      |              |                |    |
| 10 Intervalo RR (ms)                  | <b>,469*</b>  | <b>,562**</b> | -,149         | ,099          | ,219         | ,121          | ,098           | -,089 | -,046 | 1             |               |               |      |              |                |    |
| 11 SDNN (ms)                          | -,063         | ,139          | ,117          | -,239         | -,315        | ,273          | -,067          | ,138  | ,003  | <b>,494*</b>  | 1             |               |      |              |                |    |
| 12 RMSSD (ms)                         | ,040          | ,187          | -,065         | -,368         | -,369        | ,382          | -,033          | -,102 | -,069 | <b>,470*</b>  | <b>,873**</b> | 1             |      |              |                |    |
| 13 pNN50 (%)                          | ,271          | ,362          | -,192         | -,216         | -,256        | ,235          | -,053          | -,110 | ,030  | <b>,648**</b> | <b>,570**</b> | <b>,705**</b> | 1    |              |                |    |
| 14 LF (ms <sup>2</sup> )              | -,307         | -,128         | ,038          | -,285         | -,352        | ,157          | -,134          | ,222  | ,093  | ,290          | <b>,663**</b> | <b>,535**</b> | ,333 | 1            |                |    |
| 15 HF (ms <sup>2</sup> )              | -,173         | -,010         | -,004         | ,145          | ,053         | <b>,458*</b>  | -,013          | ,213  | -,003 | ,042          | ,117          | ,130          | ,115 | ,205         | 1              |    |
| 16 LF/HF ratio                        | -,064         | -,030         | -,084         | -,277         | -,283        | -,278         | ,039           | -,107 | ,088  | ,180          | ,288          | ,255          | ,124 | <b>,490*</b> | <b>-,681**</b> | 1  |

Correlação significativa: \* (p<0,05); \*\* (p<0,01).

Na Tabela 15 apresentam-se os resultados da análise da regressão linear, verifica-se, através de parâmetros de saúde e dos testes da capacidade funcional, ser possível prever (explicar) o resultado dos índices VFC no domínio do tempo (SDNN e RMSSD) e no domínio da frequência (LF e HF).

O modelo utiliza como preditores, o tempo após diagnóstico, o estadio do tumor, a pressão diastólica, o teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos, o arremesso da bola e o teste dos 6 minutos a andar, apresentando um ajustamento “*adjusted R<sup>2</sup>*” de 0,434 e 0,486. para SDNN e RMSSD, respetivamente. Para os índices no domínio da frequência (LF e HF), o modelo apresenta um “*adjusted R<sup>2</sup>*” de 0,300 e 0,76, respetivamente, não se registando assim diferenças significativas para o índice HF.

Na Tabela 15 os resultados são apresentados com os valores dos coeficientes padronizados ( $\beta$ ) para um  $p < 0,05$ . Este  $r^2$  varia de 0 e 1, indicando que percentagem o modelo consegue explicar dos resultados observados, sendo que, quanto maior for o valor, melhor é a explicação.

**Tabela 15** - Modelo de predição dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca.

| Preditores  | Coefficiente Padronizado ( $\beta$ ) | p      | R <sup>2</sup> Ajustado |
|---|--------------------------------------|--------|-------------------------|
| <i>SDNN</i>   |                                      | 0,009* | 0,434                   |
| Tempo após o diagnóstico (anos)                             | 0,628                                | 0,010* |                         |
| Estadio do tumor  | 0,442                                | 0,017* |                         |
| Pressão Arterial Diastólica (mm/Hg)                         | -0,770                               | 0,002* |                         |
| Teste de Levantar e sentar da cadeira em 30 segundos (reps) | 0,110                                | 0,509  |                         |
| Teste do arremesso da bola (m)                              | 0,356                                | 0,100  |                         |
| Teste dos 6 minutos a andar (m)                             | -0,360                               | 0,074  |                         |
| <i>RMSSD</i>  |                                      | 0,004* | 0,486                   |
| Tempo após o diagnóstico (anos)                             | 0,570                                | 0,013* |                         |
| Estadio do tumor  | 0,355                                | 0,032* |                         |
| Pressão Arterial Diastólica (mm/Hg)                         | -0,778                               | 0,001* |                         |
| Teste de Levantar e sentar da cadeira em 30 segundos (reps) | 0,276                                | 0,094  |                         |
| Teste do arremesso da bola (m)                              | 0,062                                | 0,757  |                         |
| Teste dos 6 minutos a andar (m)                             | -0,353                               | 0,066  |                         |
| <i>LF</i>   |                                      | 0,047* | 0,300                   |
| Tempo após o diagnóstico (anos)                             | 0,179                                | 0,467  |                         |
| Estadio do tumor  | 0,544                                | 0,007* |                         |
| Pressão Arterial Diastólica (mm/Hg)                         | 0,577                                | 0,024* |                         |
| Teste de Levantar e sentar da cadeira em 30 segundos (reps) | 0,024                                | 0,895  |                         |
| Teste do arremesso da bola (m)                              | 0,195                                | 0,405  |                         |
| Teste dos 6 minutos a andar (m)                             | -0,143                               | 0,505  |                         |
| <i>HF</i>   |                                      | 0,294  | 0,076                   |
| Tempo após o diagnóstico (anos)                             | 0,056                                | 0,843  |                         |
| Estadio do tumor  | -0,248                               | 0,244  |                         |
| Pressão Arterial Diastólica (mm/Hg)                         | 0,184                                | 0,502  |                         |
| Teste de Levantar e sentar da cadeira em 30 segundos (reps) | 0,454                                | 0,044* |                         |
| Teste do arremesso da bola (m)                              | 0,214                                | 0,426  |                         |
| Teste dos 6 minutos a andar (m)                             | -0,053                               | 0,828  |                         |

Notas: \*  $p < 0,05$ ;

#### 4.5. Discussão

Este é um dos primeiros estudos que verificou a relação entre o controlo autonómico cardíaco, expresso pelo método da VFC e os parâmetros funcionais, expressos por 4 testes, em mulheres sobreviventes de CM. O estudo procurou ainda compreender se através de alguns parâmetros de saúde juntamente com os testes de capacidade funcional conseguiam explicar-se os resultados dos índices da VFC.

Neste sentido, o presente estudo revelou novos resultados que merecem ser discutidos aprofundadamente: *i)* a relação encontrada entre o “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos” e o índice *HF* ( $r=0,458$ ;  $p=0,021$ ); e *ii)* a possibilidade de predizer alguns índices da VFC (especificamente, *SDNN*, *RMSSD* e *LF*) através de testes da capacidade funcional e de

parâmetros de saúde. Os resultados dos índices da VFC registados no estudo vão ao encontro de estudos anteriores sobre a redução do tónus vagal em sobreviventes de cancro (43,45,72).

Como exposto, a relação encontrada entre o “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos” e o índice *HF*, demonstra uma correlação entre o SNA (SNP) e a função muscular, especificamente com os níveis de força dos membros inferiores. De acordo com o modelo proposto por Smith e colaboradores (325), existe de facto uma relação entre o SNA e a função muscular, nomeadamente no controlo do fluxo sanguíneo que é transportado até aos músculos esqueléticos, através da regulação do débito cardíaco e através da ação na resistência vascular periférica. O autor refere que estas alterações na capacidade do SNA em regular de forma adequada as variáveis hemodinâmicas, podem comprometer de forma significativa a quantidade de sangue que chega aos músculos esqueléticos, acelerando os processos degenerativos nestes locais, como por exemplo, a perda de massa muscular nos membros inferiores. Alguns autores, apresentam como explicação para a relação entre a disfunção autonómica e níveis reduzidos de capacidade física os elevados níveis de massa gorda (326–328).

Ainda poucos estudos investigaram a possível relação entre a disfunção do SNA, expressa pela VFC e a capacidade funcional em sobreviventes de CM. No entanto, em outras condições clínicas já se realizaram os primeiros estudos. Recentemente, um estudo realizado com 28 idosos, procurou verificar a relação entre a capacidade funcional e a disfunção autonómica, expressa pela VFC (329). Este estudo, utilizou o “teste dos 6 minutos a andar”, o “teste TUG” e a força de preensão manual para avaliar a capacidade funcional, não registando quaisquer correlações. Com o mesmo objetivo, um outro estudo realizado na população idosa, dividiu 441 idosos (231 homens e 210 mulheres), em 3 grupos pelo nível de capacidade física evidenciada (326). O estudo relatou diferenças significativas entre grupos nos índices *SDNN* (-0,83;  $p < 0,001$ ), *RMSSD* (-0,74;  $p = 0,006$ ) e *HF* (-1,09;  $p < 0,001$ ), sendo o grupo dos homens com uma idade mais avançada e com níveis de capacidade física diminuídos a apresentar valores reduzidos nestes índices. No mesmo sentido, o grupo das mulheres com uma idade mais avançada e com níveis de capacidade física diminuídos apresentou níveis reduzidos em *SDNN* (-0,55;  $p < 0,001$ ), *RMSSD* (-0,83;  $p = 0,008$ ) e *HF* (-1,18;  $p < 0,001$ ). Este estudo registou ainda fortes correlações entre os índices VFC (*SDNN*, *RMSSD* e *HF*) e os testes da capacidade funcional, nomeadamente, o “teste TUG” e o “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos” em todos os grupos em estudo. Também o estudo de Graham e colaboradores (330), realizado na população idosa verificou uma relação entre níveis baixos de VFC com níveis altos do “teste

TUG” ( $-0,40$ ;  $p=0,004$ ). Através da pesquisa realizada, apenas foi possível encontrar um estudo que procurasse investigar a relação entre os índices da VFC, nomeadamente, *SDNN* e *RMSSD* e um dos testes realizados no presente estudo, o “teste dos 6 minutos a andar” em sobreviventes de cancro, neste caso o cancro do pulmão (331). Os autores não registaram qualquer correlação entre as variáveis, mas concluíram que os sobreviventes de cancro podem enfrentar muitos problemas de saúde, nomeadamente na função autonómica e na função física devido aos tratamentos que realizaram.

Valores reduzidos nos índices de VFC e dos parâmetros funcionais acentuam um menor tempo de vida e um risco de quedas mais elevado (241,332–335). A título de exemplo, a investigação realizada na população idosa sugere que uma disfunção do SNA acelera o processo degenerativo de outras funções fisiológicas (335,336). Apesar de existir alguma discussão, continua a ser pouco clara a forma como a disfunção autonómica cardíaca medeia o declínio da função física (326).

Nos resultados dos testes da capacidade funcional realizados no presente estudo, verificaram-se algumas correlações entre estes testes. Nomeadamente, entre o “teste do arremesso da bola” e o teste TUG ( $r=-0,516$ ;  $p=0,008$ ), evidenciando uma falta de amplitude na realização de alguns movimentos, prejudicando a capacidade de produção de força. Este défice funcional pode dever-se aos tratamentos cirúrgicos, isto porque no momento da cirurgia alguns músculos e tendões adjacentes à articulação do ombro podem ser afetados, reduzindo a estabilidade da mesma, podendo provocar dor e desconforto (337,338). O “teste dos 6 minutos a andar” regista uma correlação com o “teste TUG” ( $r=-0,410$ ;  $p=0,042$ ), sendo que, ambos os testes fornecem indicações sobre a funcionalidade do paciente, nomeadamente, a aptidão cardiorrespiratória e o nível de mobilidade, sendo estas capacidades essenciais para que um sobrevivente de cancro realize as suas atividades diárias com sucesso e em segurança (31). Esta correlação expõe os efeitos secundários dos tratamentos, nomeadamente da quimioterapia e da radioterapia, tratamentos estes que promovem uma libertação acentuada de citocinas pró-inflamatórias, que priva o músculo de preservar as células satélites (339), podendo diminuir a velocidade da marcha e a mobilidade, refletindo-se num comprometimento generalizado da função muscular e no equilíbrio (340).

O “teste TUG” também apresenta uma correlação com o “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos” ( $r=-0,482$ ;  $p=0,015$ ). Este resultado está de acordo com outros estudos, sugerindo que a correlação entre estes dois testes evidencia uma deficiência na marcha, podendo aumentar o risco de quedas. Este défice funcional pode ter sido acelerado pelos ciclos

de quimioterapia e pela radioterapia, que provocaram uma redução da massa muscular e uma perda de sensibilidade dos recetores proprioceptivos, ou seja, perda de informações sobre a orientação do corpo para manter o centro de massa estável (241,341,342).

Este estudo conseguiu aplicar um modelo preditivo dos índices da VFC através dos testes da capacidade funcional e de parâmetros de saúde. De acordo com a literatura encontrada, ainda nenhum estudo procurou verificar este efeito preditivo. O modelo criado consegue explicar 44% de *SDNN*, 49% de *RMSSD*, 30% de *LF* e apenas 8% de *HF*, evidenciando uma maior sensibilidade do modelo aos parâmetros do domínio do tempo. Os estudos anteriores que predizem os índices VFC não foram realizados em sobreviventes de cancro e não utilizaram testes da capacidade funcional (343–345), merecendo este resultado confirmação em futuros estudos.

O valor médio de *SDNN* em estudo foi de  $35,8 \pm 17,2$  ms, o que corrobora com outros estudos realizados com sobreviventes de cancro (72,95,346). Um estudo realizado com 22 sobreviventes de CM, relata que no primeiro ano após o fim dos tratamentos o valor médio de *SDNN* foi de  $39,1 \pm 16,3$  ms (72), ainda nesta população, recentemente, uma investigação com 14 sobreviventes na fase após os tratamentos com inibidores de aromatase apresentou um valor médio de  $17,9 \pm 5,1$  ms (95). Também em outros tipos de cancro, nomeadamente sobreviventes de cancro do pulmão verificou-se um valor médio de *SDNN* diminuído (346). De acordo com o valor de referência de 70 ms para *SDNN* (332), verifica-se que os resultados do estudo são inferiores a este valor, o que sugere uma redução do controlo autonómico cardíaco. No entanto, se atendermos ao valor de referência de 50 ms (347), regista-se que 64% (n=16) das sobreviventes de CM não são consideradas saudáveis, enquanto que 36% (n=9) são consideradas saudáveis (65,347). O índice em questão (*SDNN*) é um marcador da variância da VFC, refletindo a atividade simpática e parassimpática (65,67). Valores reduzidos estão associados a um menor controlo autonómico cardíaco (72,300) permitindo assim sugerir a VFC como um marcador clínico (332).

O estudo verificou um valor médio de *RMSSD* de  $41,3 \pm 21,1$  ms, confirmando assim outros estudos realizados com sobreviventes de CM, nomeadamente, um estudo realizado com 22 sobreviventes, que refere que no primeiro ano após os tratamentos o valor médio de *RMSSD* foi de  $28,8 \pm 23,5$  ms, comparativamente com mulheres aparentemente saudáveis, considerando a mesma faixa etária, com um valor médio de  $58,7 \pm 22,2$  ms (72). Outra investigação realizada com 84 sobreviventes, expõe que após cinco meses da realização da radioterapia ou da quimioterapia registou-se um valor médio de *RMSSD* de  $29 \pm 17,2$  ms (348).

Noutro sentido, um estudo realizado com 12 sobreviventes, relata que 14 dias após a realização de lumpectomia verificou-se um valor médio de 26 ms (349). O índice *RMSSD*, que reflete a atividade parassimpática (65,67), pertence ao domínio do tempo e não possui um valor de referência padronizado, no entanto, um valor diminuído neste parâmetro encontra-se relacionado com um elevado risco de morte súbita (350), tendo registado valores reduzidos em sobreviventes de cancro em estadios mais avançados (69). A possível explicação para o valor um pouco elevado de *RMSSD* registado no estudo quando comparado com outros estudos, pode ser o facto da grande maioria das sobreviventes em estudo ter finalizado os tratamentos há mais de 1 ano e do valor médio de anos após a cirurgia ser de 7. Alguns estudos sugerem que, com o aumentar dos anos após o fim dos tratamentos, verifica-se uma redução dos níveis de inflamação, o que revela um efeito protetor da atividade do nervo vago, demonstrando assim também a importância deste indicador (85,351).

O valor médio registado do índice *pNN50*, que também reflete a atividade parassimpática, foi de 10,9%, o que vai ao encontro dos resultados encontrados por Guo e colaboradores (332). Esse estudo verifica que este parâmetro tem um valor prognóstico sobre a esperança média de vida. Outro estudo indica a existência de diferenças significativas nos valores deste parâmetro entre sobreviventes de cancro num estadio precoce e sobreviventes com tumores benignos (69).

Relativamente ao domínio da frequência, verificou-se um valor médio reduzido no índice *LF*, sendo de  $169,1 \pm 52,1$  ms, resultado este que está de acordo com um estudo realizado com sobreviventes de CM, expondo um valor médio de  $169 \pm 79,7$  ms (72), embora neste estudo não se registassem diferenças significativas entre a população sobrevivente de CM e a população aparentemente saudável. Mostarda e colaboradores (352), verificaram um valor médio de *LF* de  $149 \pm 128$  ms antes da realização de um programa de exercício físico, valores similares aos encontrados no presente estudo. Este parâmetro (*LF*), reflete a atividade do SNS e SNP (65,67), sendo um índice que pode encobrir alguma excessiva ativação do SNS.

O índice *HF* registou um valor médio de  $127,1 \pm 51,1$  ms, o que evidencia uma reduzida atividade do SNP em repouso, visto que o índice *HF* reflete a atividade do SNP e relaciona-se com o efeito do ciclo respiratório na frequência cardíaca, sendo um indicador do controlo vagal no ciclo cardíaco (65,67). Outros estudos também evidenciam uma reduzida atividade parassimpática em sobreviventes de cancro, nomeadamente em CM, evidenciando um valor médio de  $136 \pm 62,8$  ms (72), um valor médio de  $90 \pm 84$  ms (352) e num estudo realizado com doentes de vários tipos de cancro registou-se um valor médio de  $148,3 \pm 172,7$  ms antes do

início das sessões de radioterapia e um valor de  $70,2 \pm 74,6$  ms após 15 sessões do mesmo tratamento, concluindo-se que este tratamento tem influência na desregulação do SNA (353).

Quanto ao rácio  $LF/HF$  que reflete a atividade simpática ( $LF$ ) e parassimpática ( $HF$ ), ou seja, quando se verifica um valor reduzido neste rácio indica a predominância do SNP em relação ao SNS (65). O resultado médio deste índice em estudo foi de  $1,5 \pm 0,6$ , o que sugere a predominância do SNS em repouso e um défice no equilíbrio simpático-vagal (354).

No estudo, os marcadores específicos de efeitos vagais estão altamente correlacionados, o que fica expresso pela correlação entre  $pNN50$  com  $RMSSD$  ( $r=0,705$ ;  $p<0,001$ ), resultado este que vai no sentido de outros estudos (65,67,69). Esta correlação sugere uma diminuição da VFC, que expressa um reduzido controlo autónómico cardíaco, representado por uma reduzida ativação do SNP em repouso (355).

#### 4.6. Limitações

Em futuras investigações recomenda-se: (i) aumentar a amostra; (ii) aumentar o tempo de recolha de dados de VFC; (iii) considerar o uso de beta-bloqueantes que podem influenciar a frequência cardíaca; e (iv) comparar os dados das sobreviventes de CM com outros tipos de cancro e em diferentes estadios.

#### 4.7. Conclusão

Este estudo transversal evidenciou uma associação entre o SNA, através do índice  $HF$  da VFC e o “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos”, ou seja, o sentido da correlação sugere que uma maior ativação parassimpática em repouso está correlacionada com um nível superior de força muscular nos membros inferiores, expresso pelo maior número de repetições executadas. Contudo, atendendo ao facto de que este é o primeiro estudo que procura verificar esta relação, devem realizar-se mais estudos com este objetivo em sobreviventes de CM e em outros tipos de cancro.

A possibilidade de predição dos resultados dos índices da VFC através de parâmetros de saúde e funcionais expõe a pertinência de se realizar uma avaliação conjunta nesta população, para que o verdadeiro estado de saúde das sobreviventes seja conhecido, evitando possíveis problemas, sendo necessários mais estudos que possam confirmar este modelo preditivo.

Os resultados dos testes da capacidade funcional, apesar do tempo após o diagnóstico das sobreviventes ser considerável, sugerem um défice de força muscular, principalmente nos

membros superiores, um défice acentuado de mobilidade e uma excessiva ativação do SNS (baixa VFC).

Embora a conclusão do presente estudo não permita a generalização dos resultados, os mesmos sugerem ter uma elevada relevância clínica porque foram utilizados métodos que fornecem informações importantes sobre a função muscular e sobre a função autonómica cardíaca, cujos tratamentos realizados pelos sobreviventes de CM tendem a prejudicar, diminuindo os seus índices.

## Capítulo 5. Conclusões Gerais e Recomendações

### 5.1. Conclusão Geral

A presente dissertação procurou verificar a pertinência de dois métodos clínicos, a BIA e a VFC, em sobreviventes de CM na deteção de possíveis disfunções provocadas pelos tratamentos, nomeadamente no controlo autonómico cardíaco, na integridade celular e nos parâmetros funcionais.

Um dos parâmetros abordados foi o AdF, calculado pelo método da BIA. O valor prognóstico do AdF em sobreviventes de cancro é importante, conseguindo expressar a vitalidade, saúde e integridade celular. A literatura disponível até à data, mostra a sua relevância clínica neste tipo de população e em outras populações, sendo altamente preditiva da progressão da doença. Uma das limitações encontradas em diversos estudos que avaliaram o AdF em sobreviventes de cancro era a falta de um valor de referência padronizado de acordo com o tipo de cancro estudado. Perante essa limitação, este trabalho expõe o valor de referência para o CM, no valor de  $5,6^\circ$ , evidenciando ser possível detetar diferenças significativas em parâmetros relevantes.

A metodologia utilizada pelo *estudo 2* da presente dissertação revelou resultados interessantes para a prática clínica, quer para profissionais da saúde, quer para fisiologistas do exercício especialistas. As sobreviventes com um AdF superior a  $5,6^\circ$ , revelaram valores superiores de AIC e de MCC e um menor valor na AEC, evidenciando ainda diferenças significativas nos rácios, AEC/AIC, AEC/MCC e AEC/ACT. Concluindo assim que, quando um doente oncológico regista um  $\text{AdF} \geq 5,6^\circ$ , pode demonstrar uma melhor função celular, nomeadamente, na manutenção da pressão osmótica e na manutenção dos gradientes de concentração em níveis normais, um menor nível de edema e uma maior preservação de AIC, protegendo os níveis de força muscular. Esta conclusão é muito importante para os sobreviventes de CM após a cirurgia, devido ao grande risco de desenvolver linfedema secundário.

Tal como o *estudo de revisão* conclui, ainda não existe uma robusta evidencia científica sobre os efeitos dos programas de exercício físico em doentes oncológicos no valor do AdF, sendo necessários mais estudos com este objetivo. No entanto, perante a literatura existente em outras populações, é fundamental que os sobreviventes de cancro, nomeadamente os de CM, não possuam um valor de AdF inferior a  $5,6^\circ$ , sendo o exercício físico uma excelente ferramenta para manter este parâmetro em níveis clinicamente aceites.

O método BIA fornece assim parâmetros importantes sobre a evolução clínica do doente oncológico, sendo mesmo sugerido como uma alternativa a métodos antropométricos e bioquímicos, não só pela duração da avaliação, mas também pela sua rapidez a fornecer os resultados e pela margem de erro que está associada, sendo inferior a outros métodos.

Relativamente ao método da VFC, utilizado no *estudo 3*, os resultados sugerem uma disfunção autonómica cardíaca em sobreviventes de CM, expressa pelos valores reduzidos nos parâmetros parassimpáticos da VFC, nomeadamente *RMSSD* e *HF* e um valor elevado no *rácio LF/HF*. Também se verificou uma associação entre o parâmetro *HF*, que expressa a atividade parassimpática e que segundo diversos estudos sugere o nível de ativação do nervo vago na condição de repouso e o número de repetições realizadas no “teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos”. O valor e o sentido da correlação levam a concluir dois aspetos: *i)* a possibilidade de uma maior ativação parassimpática em repouso estar correlacionada com um nível superior de força muscular nos membros inferiores; e *ii)* o facto da correlação ser moderada e ser a primeira vez que um estudo verificou esta associação em doentes oncológicos, que leva à necessidade de se confirmar esta associação em futuras investigações.

Foi possível através do estadió do tumor, da pressão arterial diastólica e dos testes, levantar e sentar da cadeira em 30 segundos, arremesso da bola e dos 6 minutos a andar, prever o resultado de alguns índices fornecidos pela VFC, nomeadamente *SDNN*, *RMSSD* e *LF*. Através deste modelo foi possível explicar cerca de 50% do valor de *RMSSD* e de 44% de *SDNN*. Perante este resultado, que merece uma melhor compreensão em novos estudos, evidencia-se um contributo dos testes da capacidade funcional na predição dos parâmetros fornecidos pela VFC.

A possibilidade de predição dos resultados dos índices da VFC através de parâmetros de saúde e funcionais expõe a pertinência de se realizar uma avaliação conjunta nesta população, para que o verdadeiro estado de saúde das sobreviventes seja conhecido, evitando possíveis problemas.

Os resultados dos testes da capacidade funcional sugerem valores reduzidos de força muscular, quer dos membros superiores, quer dos membros inferiores, muito provavelmente provocados pelos tratamentos realizados, mas também por níveis baixos de atividade física. Algumas sobreviventes de CM em estudo revelaram ter uma falta de amplitude na articulação do ombro, consequência dos tratamentos cirúrgicos realizados anteriormente. Estes resultados refletem a necessidade desta população realizar regularmente exercício físico, de forma a evitar

perdas acentuadas de massa muscular com o aumento da idade, o que inevitavelmente acaba por prejudicar a funcionalidade e autonomia.

## 5.2. Recomendações para Estudos Futuros

Os resultados registados na presente dissertação merecem confirmação em futuros estudos com esta população e em outros tipos de cancro, em diferentes estadios e idades.

Em futuras investigações recomenda-se a utilização da abordagem da análise vetorial de bioimpedância elétrica (BIVA) para a avaliação da composição corporal, uma abordagem recente que contempla os valores brutos da reactância e da resistência calculados por alguns equipamentos BIA e que consegue determinar o estado de hidratação (edema ou estado de desidratação) e qual o tipo predominante de tecidos moles do paciente (massa muscular ou adiposa).

Para além dos testes da capacidade funcional que se realizaram na presente dissertação, recomenda-se acrescentar a avaliação da força de preensão manual em futuras investigações, este método demonstra ser um preditor de complicações pós-operatórias, de limitações funcionais, como a falta de mobilidade na articulação do ombro e ainda de um declínio funcional. Recomenda-se verificar o nível de associação entre a força de preensão manual e a disfunção do SNA, a fim de verificar a associação entre um declínio muscular e uma disfunção autonómica cardíaca. Para além da avaliação da força de preensão manual, recomenda-se a avaliação da força com recurso a dinamómetros isocinéticos, que podem fornecer informações precisas sobre défices musculares entre membros e eventuais diferenças de rácios de força entre músculos agonistas e antagonistas. Relativamente à capacidade aeróbia, a realização de outros testes, nomeadamente, o teste de Bruce em passadeira rolante, poderá ser um complemento ao teste utilizado, a fim de ter resultados mais robustos.

Em futuras investigações, devem ser acrescentados métodos não lineares aos parâmetros da VFC do domínio do tempo e da frequência. Estes métodos, com uma complexidade superior, têm sido utilizados para descrever os sistemas biológicos, podendo refletir o comportamento e a complexidade da relação entre o SNA e o coração.

Devem promover-se estudos longitudinais que verifiquem as alterações nos parâmetros da VFC, da BIA e funcionais ao longo da idade e ao longo dos anos após o diagnóstico, tendo como referência o valor registado antes dos tratamentos e que verifiquem os efeitos de diferentes tipos de exercício nos parâmetros mencionados.

### 5.3. Recomendações para a Prática

Os profissionais do exercício físico que prescrevem programas de exercício para sobreviventes de CM, devem saber a importância dos métodos utilizados na presente dissertação. Como tal, nas suas avaliações periódicas, devem realizar a avaliação dos parâmetros BIA, da VFC e da capacidade funcional.

Durante a fase dos tratamentos, alguns doentes com CM têm receio de realizar um programa de exercício físico devidamente prescrito por um profissional do exercício. Perante esta realidade, cabe ao profissional manipular as diferentes variáveis que tem à sua disposição (volume, intensidade e frequência) e atender aos princípios do treino para que esta fonte de stress, que é o exercício físico, promova uma adaptação positiva. Deve igualmente verificar a literatura existente nesta população e aplicar novos conhecimentos científicos, de modo a maximizar os benefícios do exercício físico nesta população.

As conclusões desta dissertação sugerem que uma monitorização contínua dos parâmetros funcionais, da VFC e do AdF podem ajudar a identificar doentes em situação de risco, nomeadamente, num estado de declínio funcional ou no desenvolvimento de doenças crónicas.

Por fim, destacar um trabalho multidisciplinar realizado na Holanda (356), para que possa servir de exemplo para profissionais da área médica e para fisiologistas do exercício especialistas. Este estudo realizado em parceria com 7 hospitais, evidencia um programa de exercício físico prescrito para doentes oncológicos, nomeadamente CM e cancro do colon, durante a fase dos tratamentos. No final dos tratamentos todos os doentes são encaminhados para programas de exercício destinados a doentes oncológicos, fora do contexto hospitalar, devidamente supervisionados por fisiologistas do exercício especialistas. Esta interdependência entre diversas áreas é essencial para aumentar a esperança média de vida, a qualidade de vida e a funcionalidade nesta população.

## Referências Bibliográficas

1. ACSM. ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 10th. Riebe D, Ehrman J, Liguori G, Magal M, editores. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. 480 p.
2. Thomas RM, Van Dyke T, Merlino G, Day C-P. Concepts in Cancer Modeling: A Brief History. *Cancer Res.* 2016;76(20):5921–5.
3. Oláh E. Basic concepts of cancer: genomic determination. *J Int Fed Clin Chem Lab Med.* 2005;(16):10–5.
4. Bishop JM. Retroviruses and Cancer Genes. *Adv Cancer Res.* 1982;37:1–32.
5. Fidler I. The pathogenesis of cancer metastasis: the «seed and soil» hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(6):453–8.
6. Sánchez-Lastra MA, Torres J, Martínez-Lemos I, Ayán C. Nordic walking for women with breast cancer: A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28(6).
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30.
8. INE. Causas de Morte 2017. Portugal: INE; 2019. 143 p.
9. IARC. Breast: Global Cancer Observatory [Internet]. IARC; 2019. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
10. IARC. Breast cancer in Portugal: Global Cancer Observatory [Internet]. IARC; 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
11. Armaroli P, Riggi E, Basu P, Anttila A, Ponti A, Carvalho AL, et al. Performance Indicators in Breast Cancer Screening in the European Union: A Comparison Across Countries of Screen Positivity and Detection Rates. *Int J Cancer.* 2020;
12. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Internet]. Lyon: Fr Int Agency Res Cancer; 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>

13. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023–75.
14. Armaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol*. 2015;39:S139–52.
15. Schüz J, Espina C, Villain P, Herrero R, Leon ME, Minozzi S, et al. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol*. 2015;39:S1–10.
16. Morrow M, Burstein HJ, Harris JR. Malignant Tumors of the Breast. *Pract Oncol*. 2015;(79):1117–56.
17. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene*. 2006;25(43):5832–6.
18. Moore SC, Matthews CE, Ou Shu X, Yu K, Gail MH, Xu X, et al. Endogenous Estrogens, Estrogen Metabolites, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Chinese Women. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2016;108(10).
19. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1972;(48):605–613.
20. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Lowe KA. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. *Nutr Res Rev*. 2010;23(1):169–79.
21. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women: The Women’s Health Initiative Randomized Trial: *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58(11):735–7.
22. Mctiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1252–61.

23. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016;52:138–54.
24. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Esllick GD. Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(4):601–12.
25. Neil-Sztramko SE, Boyle T, Milosevic E, Nugent SF, Gotay CC, Campbell KL. Does obesity modify the relationship between physical activity and breast cancer risk? *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(2):367–81.
26. Masala G, Bendinelli B, Assedi M, Occhini D, Zanna I, Sieri S, et al. Up to one-third of breast cancer cases in post-menopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: the EPIC Italy study. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;161(2):311–20.
27. Bellocco R, Marrone G, Ye W, Nyren O, Adami H-O, Mariosa D, et al. A prospective cohort study of the combined effects of physical activity and anthropometric measures on the risk of post-menopausal breast cancer. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):395–404.
28. Ma H, Xu X, Clague J, Lu Y, Togawa K, Wang SS, et al. Recreational physical activity and risk of triple negative breast cancer in the California Teachers Study. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):62.
29. Antunes P, Esteves D, Nunes C, Sampaio F, Ascensão A, Vilela E, et al. Impact of exercise training on cardiotoxicity and cardiac health outcomes in women with breast cancer anthracycline chemotherapy: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):433.
30. Soares Falcetta F, de Araújo Vianna Träsel H, de Almeida FK, Rangel Ribeiro Falcetta M, Falavigna M, Dornelles Rosa D. Effects of physical exercise after treatment of early breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(3):455–76.
31. Foley MP, Hasson SM. Effects of a Community-Based Multimodal Exercise Program on Health-Related Physical Fitness and Physical Function in Breast Cancer Survivors: A Pilot Study. *Integr Cancer Ther*. 2016;15(4):446–54.

32. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):242–74.
33. Lukong KE. Understanding breast cancer – The long and winding road. *BBA Clin.* 2017;7:64–77.
34. Palesh O, Scheiber C, Kesler S, Mustian K, Koopman C, Schapira L. Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. *Breast J.* 2018;24(2):167–75.
35. Friese CR, Harrison JM, Janz NK, Jagsi R, Morrow M, Li Y, et al. Treatment-associated toxicities reported by patients with early-stage invasive breast cancer: Breast Cancer Toxicities. *Cancer.* 2017;123(11):1925–34.
36. Dehkordi A, Heydarnejad MS, Fatehi D. Quality of Life in Cancer Patients undergoing Chemotherapy. *Oman Med J.* 2009;
37. Aguiñaga S, Ehlers DK, Cosman J, Severson J, Kramer AF, McAuley E. Effects of physical activity on psychological well-being outcomes in breast cancer survivors from prediagnosis to posttreatment survivorship. *Psychooncology.* 2018;27(8):1987–94.
38. Derks MGM, de Glas NA, Bastiaannet E, de Craen AJM, Portielje JEA, van de Velde CJH, et al. Physical Functioning in Older Patients With Breast Cancer: A Prospective Cohort Study in the TEAM Trial. *The Oncologist.* 2016;21(8):946–53.
39. Kesler SR, Adams M, Packer M, Rao V, Henneghan AM, Blayney DW, et al. Disrupted brain network functional dynamics and hyper-correlation of structural and functional connectome topology in patients with breast cancer prior to treatment. *Brain Behav.* 2017;7(3).
40. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):961–8.
41. Bower JE. Cancer-related fatigue: Links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain Behav Immun.* 2007;21(7):863–71.

42. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893–911.
43. Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, Stein PK, Scott JM. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *Am Heart J*. 2015;170(2):231–41.
44. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72(2):333–8.
45. Scott JM, Jones LW, Hornsby WE, Koelwyn GJ, Khouri MG, Joy AA, et al. Cancer therapy-induced autonomic dysfunction in early breast cancer: Implications for aerobic exercise training. *Int J Cardiol*. 2014;171(2):e50–1.
46. Limon-Miro AT, Valencia ME, Lopez-Teros V, Guzman-Leon AE, Mendivil-Alvarado H, Astiazaran-Garcia H. Bioelectric Impedance Vector Analysis (BIVA) in Breast Cancer Patients: A Tool for Research and Clinical Practice. *Medicina (Mex)*. 2019;55(10):663.
47. Stefani L, Palmerini D, Corezzi M, Mascherini G, Petri C, Klika R, et al. Total Body Water Distribution in Breast Cancer Survivors Following Cancer Rehabilitation. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2017;2(2):12.
48. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer*. 2008;8(1).
49. Asklöf M, Kjølhede P, Wodlin NB, Nilsson L. Bioelectrical impedance analysis; a new method to evaluate lymphoedema, fluid status, and tissue damage after gynaecological surgery - A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;228:111–9.
50. Cotogni P, Monge T, Fadda M, De Francesco A. Bioelectrical impedance analysis for monitoring cancer patients receiving chemotherapy and home parenteral nutrition. *BMC Cancer*. 2018;18.
51. Di Vincenzo O, Marra M, Scalfi L. Bioelectrical impedance phase angle in sport: a systematic review. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019;16.

52. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr.* 1985;41(4):810–7.
53. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(2):194–9.
54. Sardinha LB. Physiology of exercise and phase angle: another look at BIA. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(9):1323–7.
55. Kyle U. Bioelectrical impedance analysis? Part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226–43.
56. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012;31(6):854–61.
57. Fernandes M. How to assess and interpret Phase Angle in Cancer: The Clinical Relevance. 2017;21.
58. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol.* 2002;86(6):509–16.
59. Garlini LM, Alves FD, Ceretta LB, Perry IS, Souza GC, Clausell NO. Phase angle and mortality: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(4):495–508.
60. Kohli K, Corns R, Vinnakota K, Steiner P, Elith C, Schellenberg D, et al. A bioimpedance analysis of head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Curr Oncol.* 2018;25(3):e193–9.
61. Grundmann O, Yoon SL, Williams JJ. The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients—a comprehensive review. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(12):1290–7.
62. Małecka–Massalska T, Smoleń A, Morshed K. Extracellular–to–body cell mass ratio and subjective global assessment in head-and-neck cancers. *Curr Oncol.* 2014;21(1):e62–6.

63. Barbosa-Silva MCG, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(3):311–7.
64. Karvinen KH, Murray NP, Arastu H, Allison RR. Stress Reactivity, Health Behaviors, and Compliance to Medical Care in Breast Cancer Survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2013;40(2):149–56.
65. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5:258.
66. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults: review of short-term hrv values. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(11):1407–17.
67. Malik. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17:354–381.
68. Pichot V, Roche F, Celle S, Barthélémy J-C, Chouchou F. HRV analysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front Physiol [Internet]*. 2016 [citado 3 de Junho de 2020];7. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2016.00557/full>
69. Arab C, Vanderlei LCM, da Silva Paiva L, Fulghum KL, Fristachi CE, Nazario ACP, et al. Cardiac autonomic modulation impairments in advanced breast cancer patients. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(10):924–36.
70. Visnovcova Z, Calkovska A, Tonhajzerova I. Heart Rate Variability and Electrodermal Activity as Noninvasive Indices of Sympathovagal Balance in Response to Stress. *Acta Medica Martiniana*. 2013;13(1):5–13.
71. Walsh D, Nelson KA. Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2002;10(7):523–8.
72. Caro-Morán E, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, Díaz-Rodríguez L. Heart Rate Variability in Breast Cancer Survivors After the First Year of Treatments: A Case-Controlled Study. *Biol Res Nurs*. 2016;18(1):43–9.

73. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64.
74. Gomes TLN, Soares JDP, Borges TC, Pichard C, Pimentel GD. Phase angle is not associated with fatigue in cancer patients: the hydration impact. *Eur J Clin Nutr.* 2020;
75. Minami M, Matsumoto S, Horiuchi H. Cardiovascular Side-Effects of Modern Cancer Therapy. *Circ J.* 2010;74(9):1779–86.
76. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010;10(1):337.
77. Bird B, Swain S. Cardiac Toxicity in Breast Cancer Survivors: Review of Potential Cardiac Problems. *Clin Cancer Res.* 2008;14(1):14–24.
78. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(8).
79. Gernaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, Emaus MJ, Baak LM, Hartman M, et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(3):537–55.
80. Kloter E, Barrueto K, Klein SD, Scholkmann F, Wolf U. Heart Rate Variability as a Prognostic Factor for Cancer Survival – A Systematic Review. *Front Physiol.* 2018;9.
81. Hui D, Dev R, Pimental L, Park M, Cerana MA, Liu D, et al. Association Between Multi-frequency Phase Angle and Survival in Patients With Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2017;53(3):571–7.
82. Norman K, Wirth R, Neubauer M, Eckardt R, Stobäus N. The Bioimpedance Phase Angle Predicts Low Muscle Strength, Impaired Quality of Life, and Increased Mortality in Old Patients With Cancer. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(2):173.e17-173.e22.

83. Arab C, Dias DPM, Barbosa RT de A, Carvalho TD de, Valenti VE, Crocetta TB, et al. Heart rate variability measure in breast cancer patients and survivors: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:57–68.
84. Zhou X, Ma Z, Zhang L, Zhou S, Wang J, Wang B, et al. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2016;89:20–5.
85. Giese-Davis J, Wilhelm FH, Tamagawa R, Palesh O, Neri E, Taylor CB, et al. Higher Vagal Activity as Related to Survival in Patients With Advanced Breast Cancer: An Analysis of Autonomic Dysregulation. *Psychosom Med*. 2015;77(4):346–55.
86. De Couck M, Mravec B, Gidron Y. You may need the vagus nerve to understand pathophysiology and to treat diseases. *Clin Sci*. 2012;122(7):323–8.
87. Buccelletti F, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;(13):299–307.
88. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced Heart Rate Variability and Mortalit Risk in an Elderly Cohort. 1994;7.
89. Cox-Reijven PL, van Kreel B, Soeters PB. Bioelectrical impedance measurements in patients with gastrointestinal disease: validation of the spectrum approach and a comparison of different methods for screening for nutritional depletion. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(6):1111–9.
90. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;34(3):137–68.
91. Axelsson L, Silander E, Bosaeus I, Hammerlid E. Bioelectrical phase angle at diagnosis as a prognostic factor for survival in advanced head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(9):2379–86.
92. Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Bononi A, Crepaldi G, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition*. 2000;16(2):120–4.

93. Silva AM, Fields DA, Heymsfield SB, Sardinha LB. Relationship Between Changes in Total-Body Water and Fluid Distribution With Maximal Forearm Strength in Elite Judo Athletes: *J Strength Cond Res*. 2011;25(9):2488–95.
94. Miura T, Matsumoto Y, Kawaguchi T, Masuda Y, Okizaki A, Koga H, et al. Low Phase Angle Is Correlated With Worse General Condition in Patients with Advanced Cancer. *Nutr Cancer*. 2019;71(1):83–8.
95. Gonzaga LA, Jr F, Vanderlei LCM. Changes in Cardiac Autonomic Modulation in Women with Breast Cancer Using Aromatase Inhibitors and the Relation with Biochemical Variables. *Arq Bras Cardiol*. 2019;9.
96. Rikli R, Jones C. Functional fitness normative scores for community-residing older adults, ages 60-94. *J Aging Phys Act*. 1999;(7):162–81.
97. Yu B, Park KB, Park JY, Lee SS, Kwon OK, Chung HY. Bioelectrical Impedance Analysis for Prediction of Early Complications after Gastrectomy in Elderly Patients with Gastric Cancer: the Phase Angle Measured Using Bioelectrical Impedance Analysis. *J Gastric Cancer*. 2019;19(3):278.
98. Eickemberg M, Oliveira CC de, Anna Karla Carneiro R, Sampaio LR. Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. *Rev Nutr*. 2011;24(6):883–93.
99. Buffa R, Floris G, Marini E. Migration of the bioelectrical impedance vector in healthy elderly subjects. *Nutrition*. 2003;19(11–12):917–21.
100. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(1):16–23.
101. Kamimura MA, Draibe SA, Sigulem DM, Cuppari L. Métodos de avaliação da composição corporal em pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev Nutr*. 2004;17(1):97–105.
102. Diouf A, Diongue O, Nde M, Idohou-Dossou N, Thiam M, Wade S. Validity of bioelectrical impedance analysis in predicting total body water and adiposity among Senegalese school-aged children. Choukem S-P, editor. *PLOS ONE*. 2018;13(10):e0204486.

103. Torres AG, Oliveira KJF, Oliveira-Junior AV, Gonçalves MC, Koury JC. Biological determinants of phase angle among Brazilian elite athletes. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(OCE8):E332.
104. Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Crepaldi G, Bononi A, et al. Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease versus locally advanced or disseminated disease. *Nutrition.* 2003;19(6):510–4.
105. Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(5):330–9.
106. Fernandes S, de Mattos A, Tovo C, Marroni C. Nutritional evaluation in cirrhosis: Emphasis on the phase angle. *World J Hepatol.* 2016;8(29):1205.
107. Beberashvili I, Azar A, Sinuani I, Kadoshi H, Shapiro G, Feldman L, et al. Longitudinal changes in bioimpedance phase angle reflect inverse changes in serum IL-6 levels in maintenance hemodialysis patients. *Nutrition.* 2014;30(3):297–304.
108. Władysiuk MS, Mlak R, Morshed K, Surtel W, Brzozowska A, Małeczka-Massalska T. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator of survival in head-and-neck cancer. *Curr Oncol.* 2016;23(5):481.
109. Lee SY, Lee YJ, Yang J-H, Kim C-M, Choi W-S. The Association between Phase Angle of Bioelectrical Impedance Analysis and Survival Time in Advanced Cancer Patients: Preliminary Study. *Korean J Fam Med.* 2014;35(5):251–6.
110. Schwenk A, Ward LC, Elia M, Scott GM. Bioelectrical impedance analysis predicts outcome in patients with suspected bacteremia. *Infection.* 1998;26(5):277–82.
111. Więch P, Bazaliński D, Sałacińska I, Binkowska-Bury M, Korczowski B, Mazur A, et al. Decreased Bioelectrical Impedance Phase Angle in Hospitalized Children and Adolescents with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: A Case-Control Study. *J Clin Med.* 2018;7(12):516.
112. Dittmar M, Reber H, Kahaly GJ. Bioimpedance phase angle indicates catabolism in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(9):1177–85.

113. Souza MF, Tomeleri CM, Ribeiro AS, Schoenfeld BJ, Silva AM, Sardinha LB, et al. Effect of resistance training on phase angle in older women: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;27(11):1308–16.
114. Basile C, Della-Morte D, Cacciatore F, Gargiulo G, Galizia G, Roselli M, et al. Phase angle as bioelectrical marker to identify elderly patients at risk of sarcopenia. *Exp Gerontol*. 2014;58:43–6.
115. Francisco R, Matias CN, Santos DA, Campa F, Minderico CS, Rocha P, et al. The Predictive Role of Raw Bioelectrical Impedance Parameters in Water Compartments and Fluid Distribution Assessed by Dilution Techniques in Athletes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):759.
116. Koury JC, Trugo NMF, Torres AG. Phase Angle and Bioelectrical Impedance Vectors in Adolescent and Adult Male Athletes. *Int J Sports Physiol Perform*. 2014;9(5):798–804.
117. Hui D, Bansal S, Morgado M, Dev R, Chisholm G, Bruera E. Phase angle for prognostication of survival in patients with advanced cancer: Preliminary findings: Phase Angle for Survival Prognostication. *Cancer*. 2014;120(14):2207–14.
118. Härter J, Orlandi SP, Gonzalez MC. Nutritional and functional factors as prognostic of surgical cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017;25(8):2525–30.
119. Hui D. Prognostication of Survival in Patients with Advanced Cancer: Predicting the Unpredictable? *Cancer Control*. 2015;22(4):489–97.
120. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2009;9(1).
121. Hui D, Moore J, Park M, Liu D, Bruera E. Phase Angle and the Diagnosis of Impending Death in Patients with Advanced Cancer: Preliminary Findings. *The Oncologist*. 2019;24(6).
122. do Amaral Paes TC, de Oliveira KCC, de Carvalho Padilha P, Peres WAF. Phase angle assessment in critically ill cancer patients: Relationship with the nutritional status, prognostic factors and death. *J Crit Care*. 2018;44:430–5.

123. Fukuda DH, Stout JR, Moon JR, Smith-Ryan AE, Kendall KL, Hoffman JR. Effects of resistance training on classic and specific bioelectrical impedance vector analysis in elderly women. *Exp Gerontol.* 2016;74:9–12.
124. dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M, Santos DA, Sardinha LB. Changes in phase angle and body composition induced by resistance training in older women. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(12):1408–13.
125. Mustian KM, Peppone L, Darling TV, Palesh O, Heckler CE, Morrow GR. A 4-Week Home-Based Aerobic and Resistance Exercise Program During Radiation Therapy: A Pilot Randomized Clinical Trial. *J Support Oncol.* 2009;7(5):158–67.
126. Sellar CM, Bell GJ, Haennel RG, Au H-J, Chua N, Courneya KS. Feasibility and efficacy of a 12-week supervised exercise intervention for colorectal cancer survivors. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014;39(6):715–23.
127. Awasthi R, Minnella EM, Ferreira V, Ramanakumar AV, Scheede-Bergdahl C, Carli F. Supervised exercise training with multimodal pre-habilitation leads to earlier functional recovery following colorectal cancer resection. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(4):461–7.
128. Wehrle A, Kneis S, Dickhuth H-H, Gollhofer A, Bertz H. Endurance and resistance training in patients with acute leukemia undergoing induction chemotherapy—a randomized pilot study. *Support Care Cancer.* 2019;27(3):1071–9.
129. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1.
130. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;|4898.
131. Mascherini G, Ringressi MN, Castizo-Olier J, Badicu G, Iurtia A, Stefani L, et al. Preliminary Results of an Exercise Program After Laparoscopic Resective Colorectal Cancer Surgery in Non-Metastatic Adenocarcinoma: A Pilot Study of a Randomized Control Trial. *Medicina (Mex).* 2020;56(2).

132. Pahl A, Wehrle A, Kneis S, Gollhofer A, Bertz H. Whole body vibration training during allogeneic hematopoietic cell transplantation—the effects on patients’ physical capacity. *Ann Hematol.* 2020;99(3):635–48.
133. O’Neill LM, Guinan E, Doyle SL, Bennett AE, Murphy C, Elliott JA, et al. The RESTORE Randomized Controlled Trial: Impact of a Multidisciplinary Rehabilitative Program on Cardiorespiratory Fitness in Esophagogastric cancer Survivorship. *Ann Surg.* 2018;268(5):747–55.
134. Schink K, Herrmann HJ, Schwappacher R, Meyer J, Orlemann T, Waldmann E, et al. Effects of whole-body electromyostimulation combined with individualized nutritional support on body composition in patients with advanced cancer: a controlled pilot trial. *BMC Cancer.* 2018;18.
135. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377–81.
136. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med.* 1970;2(2):92-98.
137. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer R-P, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase Angle From Bioelectrical Impedance Analysis: Population Reference Values by Age, Sex, and Body Mass Index. *J Parenter Enter Nutr.* 2006;30(4):309–16.
138. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(11):2375–90.
139. Blauwhoff-Buskermolen S, Versteeg KS, de van der Schueren MAE, den Braver NR, Berkhof J, Langius JAE, et al. Loss of Muscle Mass During Chemotherapy Is Predictive for Poor Survival of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1339–44.
140. Yamaoka Y, Fujitani K, Tsujinaka T, Yamamoto K, Hirao M, Sekimoto M. Skeletal muscle loss after total gastrectomy, exacerbated by adjuvant chemotherapy. *Gastric Cancer.* 2015;18(2):382–9.

141. Zhang L-L, Wang X-J, Zhou G-Q, Tang L-L, Lin A-H, Ma J, et al. Dose-volume relationships for moderate or severe neck muscle atrophy after intensity-modulated radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Sci Rep*. 2015;5.
142. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(4):17–29.
143. Chang D, Joseph DJ, Ebert MA, Galvão DA, Taaffe DR, Denham JW, et al. Effect of androgen deprivation therapy on muscle attenuation in men with prostate cancer: Androgen deprivation muscle attenuation. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014;58(2):223–8.
144. Ribeiro AS, Avelar A, Schoenfeld BJ, Ritti Dias RM, Altimari LR, Cyrino ES. Resistance training promotes increase in intracellular hydration in men and women. *Eur J Sport Sci*. 2014;14(6):578–85.
145. Issurin V. Generalized training effects induced by athletic preparation A review. *J Sports Med Phys Fitness*. 2009;(49):333–45.
146. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(3):612–9.
147. Rao AV. Fitness in the elderly: how to make decisions regarding acute myeloid leukemia induction. *Hematology*. 2016;2016(1):339–47.
148. Prado CM, Purcell SA, Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(2):366–80.
149. LaPier T. Glucocorticoid-induced muscle atrophy. The role of exercise in treatment and prevention. *J Cardiopulm Rehabil*. 1997;(17):76–84.
150. Hickson R, Marone J. Exercise and inhibition of glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Exerc Sport Sci Rev*. 1993;(21):135–67.
151. Goswami PN, Munna K, Moinuddin. Bioelectrical Impedance Analysis: Phase Angle - An Independent Predictive Health Marker and its Clinical Applications. Em: Ibrahim F, Osman NAA, Usman J, Kadri NA, editores. 3rd Kuala Lumpur International Conference on

- Biomedical Engineering 2006. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 321–4.
152. Mundstock E, Amaral MA, Baptista RR, Sarria EE, dos Santos RRG, Filho AD, et al. Association between phase angle from bioelectrical impedance analysis and level of physical activity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1504–10.
  153. Mann S, Wade M, Fisher J, Giessing J, Gentil P, Steele J. Phase Angle as an Indicator of Health and Fitness in Patients Entering an Exercise Referral Scheme. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(9):809–10.
  154. Koehler KB, Moraes RAG de, Rodrigues JB, Portela BS de M, Miguel GPS, Pedrosa RG, et al. Bioimpedance phase angle is associated with serum transthyretin but not with prognostic inflammatory and nutritional index during follow-up of women submitted to bariatric surgery. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;33:183–7.
  155. Campa F, Silva A, Toselli S. Changes in Phase Angle and Handgrip Strength Induced by Suspension Training in Older Women. *Int J Sports Med.* 2018;39(06):442–9.
  156. Ribeiro AS, Nascimento MA, Schoenfeld BJ, Nunes JP, Aguiar AF, Cavalcante EF, et al. Effects of Single Set Resistance Training With Different Frequencies on a Cellular Health Indicator in Older Women. *J Aging Phys Act.* 2018;26(4):537–43.
  157. Ribeiro AS, Schoenfeld BJ, Souza MF, Tomeleri CM, Silva AM, Teixeira DC, et al. Resistance training prescription with different load-management methods improves phase angle in older women. *Eur J Sport Sci.* 2017;17(7):913–21.
  158. Tinsley GM, Harty PS, Moore ML, Grgic J, Silva AM, Sardinha LB. Changes in total and segmental bioelectrical resistance are correlated with whole-body and segmental changes in lean soft tissue following a resistance training intervention. *J Int Soc Sports Nutr.* 2019;16(1):58.
  159. Ribeiro A, Avelar A, dos Santos L, Silva A, Gobbo L, Schoenfeld B, et al. Hypertrophy-type Resistance Training Improves Phase Angle in Young Adult Men and Women. *Int J Sports Med.* 2016;38(01):35–40.

160. Jones LW, Liang Y, Pituskin EN, Battaglini CL, Scott JM, Hornsby WE, et al. Effect of Exercise Training on Peak Oxygen Consumption in Patients with Cancer: A Meta-Analysis. *The Oncologist*. 2011;16(1):112–20.
161. Gannon JA, Guinan EM, Doyle SL, Beddy P, Reynolds JV, Hussey J. Reduced fitness and physical functioning are long-term sequelae after curative treatment for esophageal cancer: a matched control study. *Dis Esophagus*. 2017;30(8):1–7.
162. Guinan EM, Connolly EM, Kennedy MJ, Hussey J. The presentation of metabolic dysfunction and the relationship with energy output in breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2013;12(1):99.
163. Pinto BM, Papandonatos GD, Goldstein MG, Marcus BH, Farrell N. Home-based physical activity intervention for colorectal cancer survivors: Physical activity intervention. *Psychooncology*. 2013;22(1):54–64.
164. Straatman J, Joosten PJM, Terwee CB, Cuesta MA, Jansma EP, van der Peet DL. Systematic review of patient-reported outcome measures in the surgical treatment of patients with esophageal cancer: PROMs in esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus*. 2016;29(7):760–72.
165. O'Neill L, Gannon J, Guinan E, Reynolds JV, Hussey J. Multidisciplinary rehabilitation across the esophageal cancer journey. *J Thorac Dis*. 2017;9(12):E1140–2.
166. Guinan EM, Dowds J, Donohoe C, Reynolds JV, Hussey J. The physiotherapist and the esophageal cancer patient: from prehabilitation to rehabilitation: Physiotherapy and esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2016;
167. van Dijk DP, van de Poll MC, Moses AG, Preston T, Olde Damink SW, Rensen SS, et al. Effects of oral meal feeding on whole body protein breakdown and protein synthesis in cachectic pancreatic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):212–21.
168. Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients: *Curr Opin Oncol*. 2011;23(4):322–30.
169. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. 1998;34(4):503–9.

170. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med.* 1980;69(4):491–7.
171. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Fricke H-J, Sayer HG, Höffken K. Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006;132(10):665–71.
172. Pereira MME, Queiroz M dos SC, de Albuquerque NMC, Rodrigues J, Wiegert EVM, Calixto-Lima L, et al. The Prognostic Role of Phase Angle in Advanced Cancer Patients: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(6):813–24.
173. de Araujo Antunes A, Vannini FD, de Arruda Silveira LV, Barretti P, Martin LC, Caramori JCT. Associations between bioelectrical impedance parameters and cardiovascular events in chronic dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(5):1397–403.
174. Martin-Alemañy G, Valdez-Ortiz R, Olvera-Soto G, Gomez-Guerrero I, Aguire-Esquivel G, Cantu-Quintanilla G, et al. The effects of resistance exercise and oral nutritional supplementation during hemodialysis on indicators of nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(10):1712–20.
175. Beberashvili I, Azar A, Sinuani I, Shapiro G, Feldman L, Stav K, et al. Bioimpedance phase angle predicts muscle function, quality of life and clinical outcome in maintenance hemodialysis patients. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(6):683–9.
176. Cupisti A, Capitanini A, Betti G, D’Alessandro C, Barsotti G. Assessment of habitual physical activity and energy expenditure in dialysis patients and relationships to nutritional parameters. *Clin Nephrol.* 2011;75(03):218–25.
177. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MCF, Barros AJD, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2011;19(2):187–92.
178. Jungblut S, Frickmann H, Zimmermann B, Müller U, Bargon J. Die Auswirkungen von Sport auf die Körperzusammensetzung von COPD-Patienten. *Pneumologie.* 2009;63(07):374–9.

179. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr.* 2004;92(06):957.
180. Kyle UG, Soundar EP, Genton L, Pichard C. Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. *Clin Nutr.* 2012;31(6):875–81.
181. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, King J, Vashi PG, Grutsch JF, et al. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutr J.* 2008;7:19.
182. Stobäus N, Pirlich M, Valentini L, Schulzke JD, Norman K. Determinants of bioelectrical phase angle in disease. *Br J Nutr.* 2012;107(8):1217–20.
183. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 2000;89(2):465–71.
184. Bosy-Westphal A, Jensen B, Braun W, Pourhassan M, Gallagher D, Müller MJ. Quantification of whole-body and segmental skeletal muscle mass using phase-sensitive 8-electrode medical bioelectrical impedance devices. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(9):1061–7.
185. Bosy-Westphal A, Schautz B, Later W, Kehayias JJ, Gallagher D, Müller MJ. What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(S1):S14–21.
186. Bosy-Westphal A, Later W, Hitze B, Sato T, Kossel E, Glüer C-C, et al. Accuracy of Bioelectrical Impedance Consumer Devices for Measurement of Body Composition in Comparison to Whole Body Magnetic Resonance Imaging and Dual X-Ray Absorptiometry. *Obes Facts.* 2008;1(6):319–24.
187. Nishiyama VKG, Albertini SM, Moraes CMZG de, Godoy MF de, Netinho JG. Malnutrition and clinical outcomes in surgical patients with colorectal disease. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(4):397–402.
188. Gorenc M, Kozjek NR, Strojjan P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015;20(4):249–58.

189. Sarhill N, Mahmoud FA, Christie R, Tahir A. Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Med*. 2003;20(6):465–73.
190. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Post CLA, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can Bioelectrical Impedance Analysis Identify Malnutrition in Preoperative Nutrition Assessment? *Nutrition*. Maio de 2003;19(5):422–6.
191. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34.
192. Brown JC, Cespedes Feliciano EM, Caan BJ. The evolution of body composition in oncology-epidemiology, clinical trials, and the future of patient care: facts and numbers: Editorial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(7):1200–8.
193. Takenaka Y, Takemoto N, Nakahara S, Yamamoto Y, Yasui T, Hanamoto A, et al. Prognostic significance of body mass index before treatment for head and neck cancer: Prognostic significance of body mass index. *Head Neck*. 2015;37(10):1518–23.
194. Malbrain M, Huygh J, Dabrowski W, De Waele J, Staelens A, Wauters J. The use of bioelectrical impedance analysis (BIA) to guide fluid management, resuscitation and deresuscitation in critically ill patients: A bench-to-bedside review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;(46):381–391.
195. Thibault R, Genton L, Pichard C. Body composition: Why, when and for who? *Clin Nutr*. 2012;31(4):435–47.
196. Jung M, Jeon JY, Yun GJ, Yang S, Kwon S, Seo YJ. Reference values of bioelectrical impedance analysis for detecting breast cancer-related lymphedema. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(44).
197. Ræder H, Kværner AS, Henriksen C, Florholmen G, Henriksen HB, Bøhn SK, et al. Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. *Clin Nutr*. 2018;37(1):292–300.
198. Marken Lichtenbelt W, Westerterp K, Wouters L, Luijendijk S. Validation of bioelectrical-impedance measurements as a method to estimate body-water compartments. *Am J Clin Nutr*. 1994;(60):159–66.

199. Fredrix E, Saris W, Soeters P, Wouters E, Kester A, von Meyenfeldt M, et al. Estimation of body composition by bioelectrical impedance in cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 1990;(44):749–52.
200. Haverkort EB, Reijven PLM, Binnekade JM, de van der Schueren MAE, Earthman CP, Gouma DJ, et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in surgical and oncological patients: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(1):3–13.
201. Earthman C, Traughber D, Dobratz J, Howell W. Bioimpedance Spectroscopy for Clinical Assessment of Fluid Distribution and Body Cell Mass. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(4):389–405.
202. Schwenk A, Beisenherz A, Römer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):496–501.
203. Pelzer U, Arnold D, Goevercin M, Stieler J, Doerken B, Riess H, et al. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. *BMC Cancer.* 2010;10:86.
204. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez E, Guevara P, Núñez-Valencia C, Oñate-Ocaña LF, et al. Association of Nutrition Parameters Including Bioelectrical Impedance and Systemic Inflammatory Response With Quality of Life and Prognosis in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *Nutr Cancer.* 2012;64(4):526–34.
205. Sawka M, Coyle E. Influence of body water and blood volume on thermoregulation and exercise performance in the heat. *Exerc Sport Sci Rev.* 1999;(27):167–218.
206. Katch F, McArdle W. *Water in Nutrition, Weight Control and Exercise.* Boston; 1977.
207. Roumelioti M-E, Glew RH, Khitan ZJ, Rondon-Berrios H, Argyropoulos CP, Malhotra D, et al. Fluid balance concepts in medicine: Principles and practice. *World J Nephrol.* 2018;7(1):1–28.
208. Popkin BM, D’Anci KE, Rosenberg IH. Water, hydration, and health: *Nutrition Reviews.* *Nutr Rev.* 2010;68(8):439–58.

209. Adler SM, Verbalis JG. Disorders of Body Water Homeostasis in Critical Illness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(4):873–94.
210. Wong LL, Verbalis JG. Systemic diseases associated with disorders of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(1):121–40.
211. Tuorkey M. Bioelectrical Impedance as a Diagnostic Factor in the Clinical Practice and Prognostic Factor for Survival in Cancer Patients: Prediction, Accuracy and Reliability. *J Biosens Bioelectron.* 2012;03(04).
212. Lichtenbelt WDM, Fogelholm M. Increased extracellular water compartment, relative to intracellular water compartment, after weight reduction. *J Appl Physiol.* 1999;87(1):294–8.
213. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:vi7–23.
214. Yoon SL, Grundmann O, Williams JJ, Gordan L, George TJ. Body composition changes differ by gender in stomach, colorectal, and biliary cancer patients with cachexia: Results from a pilot study. *Cancer Med.* 2018;7(8):3695–703.
215. Brzozowska A, Mlak R, Gołębiowski P, Małecka-Massalska T. Status of hydration assessed by bioelectrical impedance analysis: a valuable predictive factor for radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(5):615–20.
216. Demirci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F, Basci A, et al. Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(5):1708–16.
217. Ávila-Díaz M, Ventura M-J, Valle D, Vicenté-Martínez M, García-González Z, Cisneros A, et al. Inflammation and Extracellular Volume Expansion are Related to Sodium and Water Removal in Patients on Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial.* 2006;26(5):574–80.
218. Davenport A, Sayed RH, Fan S. Is Extracellular Volume Expansion of Peritoneal Dialysis Patients Associated with Greater Urine Output? *Blood Purif.* 2011;32(3):226–31.

219. Chumlea W, Schubert C, Sun S, Demerath E, Towne B, Siervogel R. A review of body water status and the effects of age and body fatness in children and adults. *J Nutr Health Aging*. 2007;(11):111–118.
220. McManus M, Churchwell K, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med*. 1995;(333):1260–1266.
221. Armstrong LE, Kavouras SA, Walsh NP, Roberts WO. Diagnosing dehydration? Blend evidence with clinical observations: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):434–8.
222. Fortes MB, Owen JA, Raymond-Barker P, Bishop C, Elghenzai S, Oliver SJ, et al. Is This Elderly Patient Dehydrated? Diagnostic Accuracy of Hydration Assessment Using Physical Signs, Urine, and Saliva Markers. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(3):221–8.
223. Gomes PRL, Freitas Junior IF, Silva CB da, Gomes IC, Rocha APR, Salgado ASI, et al. Short-term changes in handgrip strength, body composition, and lymphedema induced by breast cancer surgery. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia*. 2014;36(6):244–50.
224. Ridner SH, Bonner CM, Doersam JK, Rhoten BA, Schultze B, Dietrich MS. Bioelectrical Impedance Self-Measurement Protocol Development and Daily Variation Between Healthy Volunteers and Breast Cancer Survivors with Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2014;12(1):2–9.
225. Hayes SC, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. Lymphedema After Breast Cancer: Incidence, Risk Factors, and Effect on Upper Body Function. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3536–42.
226. Stefani L, Galanti G, Klika R. Clinical Implementation of Exercise Guidelines for Cancer Patients: Adaptation of ACSM's Guidelines to the Italian Model. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2017;2(1):4.
227. Davis MP, Yavuzsen T, Khoshknabi D, Kirkova J, Walsh D, Lasheen W, et al. Bioelectrical Impedance Phase Angle Changes During Hydration and Prognosis in Advanced Cancer. *Am J Hosp Palliat Med*. 2009;26(3):180–7.
228. Ellis K. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*. 2000;(80):649–80.

229. Navigante A, Morgado PC, Casbarien O, Delgado NL, Giglio R, Perman M. Relationship between weakness and phase angle in advanced cancer patients with fatigue. *Support Care Cancer*. 2013;21(6):1685–90.
230. Pribyl MI, Smith JD, Grimes GR. Accuracy of the Omron HBF-500 Body Composition Monitor in Male and Female College Students. *Int J Exerc Sci*. 2011;9.
231. Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, Carter J. *International Standards for Anthropometric Assessment*. Wellington, New Zealand: ISAK, 2011.
232. Yang EM, Park E, Ahn YH, Choi HJ, Kang HG, Cheong HI, et al. Measurement of Fluid Status Using Bioimpedance Methods in Korean Pediatric Patients on Hemodialysis. *J Korean Med Sci*. 2017;32(11):1828–34.
233. Ding H, Dou S, Ling Y, Zhu G, Wang Q, Wu Y, et al. Longitudinal Body Composition Changes and the Importance of Fat-Free Mass Index in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(4):1125–31.
234. Buckinx F, Reginster J-Y, Dardenne N, Croisier J-L, Kaux J-F, Beudart C, et al. Concordance between muscle mass assessed by bioelectrical impedance analysis and by dual energy X-ray absorptiometry: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1):60.
235. Silva AM, Matias CN, Nunes CL, Santos DA, Marini E, Lukaski HC, et al. Lack of agreement of in vivo raw bioimpedance measurements obtained from two single and multi-frequency bioelectrical impedance devices. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(7):1077–83.
236. Fisher MI, Lee J, Davies CC, Geyer H, Colon G, Pfalzer L. Oncology Section EDGE Task Force on Breast Cancer Outcomes: A Systematic Review of Outcome Measures for Functional Mobility. *Rehabil Oncol*. 2015;33(3):19–31.
237. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Asp MB, Nygaard UV, et al. Physical Exercise for Cancer Patients with Advanced Disease: A Randomized Controlled Trial. *The Oncologist*. 2011;16(11):1649–57.

238. Rikli R, Jones C. Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults. *Journal of Aging and Physical Activity*. Human Kinetics. 1999;129–61.
239. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s Chair-Stand Test as a Measure of Lower Body Strength in Community-Residing Older Adults. *Res Q Exerc Sport*. 1999;70(2):113–9.
240. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142–8.
241. Hsieh KL, Wood TA, An R, Trinh L, Sosnoff JJ. Gait and Balance Impairments in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Arch Rehabil Res Clin Transl*. 2019;1(1–2):100001.
242. Verweij NM, Schiphorst AHW, Pronk A, van den Bos F, Hamaker ME. Physical performance measures for predicting outcome in cancer patients: a systematic review. *Acta Oncol*. Dezembro de 2016;55(12):1386–91.
243. Harris C, Wattles AP, Debeliso M, Sevene-Adams PG, Berning JM, Adams KJ. The seated medicine ball throw as a test of upper body power in older adults. *J Streng Cond Res*. 2011;28(8):2344–2348.
244. Schmidt K, Vogt L, Thiel C, Jäger E, Banzer W. Validity of the Six-Minute Walk Test in Cancer Patients. *Int J Sports Med*. 2013;34(07):631–6.
245. Rikli RE, Jones CJ. The Reliability and Validity of a 6-Minute Walk Test as a Measure of Physical Endurance in Older Adults. *J Aging Phys Act*. 1998;6(4):363–75.
246. Maldonado S, Brubaker PH, Kaminsky LA, Moore JB, Stewart KP, Kitzman DW. The Relationship of a 6-min Walk to  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  and VT in Older Heart Failure Patients: *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(6):1047–53.
247. Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respir CARE*. 2003;48(8):3.
248. Figueiredo S, Finch L, Mai J, Ahmed S, Huang A, Mayo NE. Nordic walking for geriatric rehabilitation: a randomized pilot trial. *Disabil Rehabil*. 2013;35(12):968–75.
249. Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive Statistics for Studies in Sports Medicine and Exercise Science: *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):3–13.

250. Cohen JW. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
251. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1634–8.
252. Knudsen NN, Kjærulff TM, Ward LC, Sæbye D, Holst C, Heitmann BL. Body Water Distribution and Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Healthy Population: A Prospective Cohort Study. Kiechl S, editor. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e87466.
253. Waki M, Kral JG, Mazariegos M, Wang J, Pierson RN, Heymsfield SB. Relative expansion of extracellular fluid in obese vs. nonobese women. *Am J Physiol*. 1991;(261):199–203.
254. Cho KH, Han EY, Lee SA, Park H, Lee C, Im SH. Feasibility of Bioimpedance Analysis to Assess the Outcome of Complex Decongestive Therapy in Cancer Treatment-Related Lymphedema. *Front Oncol*. 2020;10:111.
255. Abe Vicente M, Donizetti Silva T, Barão K, Vitor Felipe A, Oyama Missae L, Manoukian Forones N. The influence of nutritional status and disease on adiponectin and TNF- $\alpha$ ; levels in colorectal cancer patients. *Nutr Hosp*. 2014;(30):140–6.
256. Barao K, Abe Vicente Cavagnari M, Silva Fucuta P, Manoukian Forones N. Association Between Nutrition Status and Survival in Elderly Patients With Colorectal Cancer. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(5):658–63.
257. Hu W-H, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, Parry L, Cosman B, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. *Nutr J*. 2015;14(1):91.
258. Małecka-Massalska T, Mlak R, Smolen A, Morshed K. Bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in detecting malnutrition among newly diagnosed head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(5):1299–305.
259. Schulz K-H, Patra S, Spielmann H, Klapdor S, Schlüter K, van Eckert S. Physical condition, nutritional status, fatigue, and quality of life in oncological out-patients. *SAGE Open Med*. 2017;5:2050312117743674.

260. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gallagher D, Heymsfield SB. Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):712–6.
261. Haussinger D. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *The Lancet.* 1993;341(8856):1330–2.
262. Lee JY, Ryu HS, Yoon SS, Kim EH, Yoon SW. Extracellular-to-Intracellular Fluid Volume Ratio as a Prognostic Factor for Survival in Patients With Metastatic Cancer. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:153473541984728.
263. Nescolarde L, Yanguas J, Lukaski H, Alomar X, Rosell-Ferrer J, Rodas G. Localized bioimpedance to assess muscle injury. *Physiol Meas.* 2013;34(2):237–45.
264. Ohashi Y, Saito A, Yamazaki K, Tai R, Matsukiyo T, Aikawa A, et al. Brain Natriuretic Peptide and Body Fluid Composition in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study to Evaluate the Relationship between Volume Overload and Malnutrition. *Cardiorenal Med.* 2016;6(4):337–46.
265. Ohashi Y, Tai R, Aoki T, Mizuiri S, Ogura T, Tanaka Y, et al. The associations of malnutrition and aging with fluid volume imbalance between intra and extracellular water in patients with chronic kidney disease. *J Nutr Health Aging.* 2015;19(10):8.
266. Lee Y, Kwon O, Shin CS, Lee SM. Use of Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Nutritional Status in Critically Ill Patients. *Clin Nutr Res.* 2015;4(1):32.
267. Grohé C, Berardi R, Burst V. Hyponatraemia—SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96(1):1–8.
268. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med.* 1995;238(2):97–110.
269. Tsigos C, Stefanaki C, Lambrou GI, Boschiero D, Chrousos GP. Stress and inflammatory biomarkers and symptoms are associated with bioimpedance measures. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(2):126–34.
270. Grabenbauer GG, Holger G. Management of radiation and chemotherapy related acute toxicity in gastrointestinal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(4):655–64.

271. Lee CS. Gastro-intestinal toxicity of chemotherapeutics in colorectal cancer: The role of inflammation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(14):3751.
272. Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance—what does it measure? *Am J Clin Nutr*. 1996;(64):388–96.
273. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J*. 2008;7(1):26.
274. Mortimer PS. The pathophysiology of lymphedema. *Cancer*. 1998;(83):2798–802.
275. Cornish B, Chapman M, Hirst C. Early diagnosis of lymphedema using multiple frequency bioimpedance. *Lymphology*. 2001;(34):2–11.
276. Castanho IA, Lopes AJ, Koury JC, Tessarollo B, Silva AC, Nunes RA. Relationship between the Phase Angle and Volume of Tumours in Patients with Lung Cancer. *Ann Nutr Metab*. 2013;62(1):68–74.
277. Avram MM, Fein PA, Borawski C, Chattopadhyay J, Matza B. Extracellular mass/body cell mass ratio is an independent predictor of survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*. 2010;78:S37–40.
278. Reis M. Strength, Water Compartments and Phase Angle in Breast Cancer Survivors [Mestrado]. [Lisboa]: Universidade de Lisboa: Faculdade de Motricidade Humana; 2016.
279. Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schütz T, et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr*. 2009;28(1):78–82.
280. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Cancer treatment-induced alterations in muscular fitness and quality of life: the role of exercise training. *Ann Oncol*. 2007;18(12):1957–62.
281. Stefani L, Maffulli N, Mascherini G, Francini L, Petri C, Galanti G. Exercise as Prescription Therapy: Benefits in Cancer and Hypertensive Patients. *Transl Med UniSa*. 2014;11:39–43.
282. O'Neill L, Guinan E, Doyle SL, Elliott JA, O'Sullivan J, Reynolds JV, et al. Rehabilitation strategies following esophageal cancer (the ReStOre trial): a feasibility study. *Dis Esophagus*. 2017;30(5):1–8.

283. Patel J, Bhise A. Effect of aerobic exercise on cancer-related fatigue. *Indian J Palliat Care*. 2017;23(4):355.
284. Do JH, Choi KH, Ahn JS, Jeon JY. Effects of a complex rehabilitation program on edema status, physical function, and quality of life in lower-limb lymphedema after gynecological cancer surgery. *Gynecol Oncol*. 2017;147(2):450–5.
285. Mustafa Ali M, Moeller M, Rybicki L, Moore HCF. Long-term peripheral neuropathy symptoms in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(2):519–26.
286. Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 2012;20(3):583–9.
287. Palma MR, Vanderlei LCM, Ribeiro FE, Mantovani AM, Christofaro DGD, Fregonesi CEPT. The relationship between post-operative time and cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors. *Int J Cardiol*. 2016;224:360–5.
288. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2019*. American Cancer Society. 2019;76.
289. Simó M, Navarro X, Yuste VJ, Bruna J. Autonomic nervous system and cancer. *Clin Auton Res*. 2018;28(3):301–14.
290. Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Dolsma WV, Boomsma F, van den Berg MP, et al. Prospective Evaluation of Early Cardiac Damage Induced by Epirubicin-Containing Adjuvant Chemotherapy and Locoregional Radiotherapy in Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2746–53.
291. Shah-Becker S, Pennock M, Sinoway L, Goldenberg D, Goyal N. Baroreceptor reflex failure: Review of the literature and the potential impact on patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2017;39(10):2135–41.
292. Sharabi Y, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS. Baroreflex Failure as a Late Sequela of Neck Irradiation. *Hypertension*. 2003;42(1):110–6.
293. Timmers HJLM, Karemaker JM, Lenders JWM, Wieling W. Baroreflex failure following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Auton Res*. 1999;9(6):317–24.

294. Goyal M, Shukla P, Gupta D, Bisht S, Verma NS, Tiwari S, et al. Cardiovascular sequel of neck irradiation in head and neck cancer patients. *Int J Radiat Biol.* 2017;93(7):711–6.
295. Huang C-C, Huang T-L, Hsu H-C, Chen H-C, Lin H-C, Chien C-Y, et al. Long-term effects of neck irradiation on cardiovascular autonomic function: A study in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy: Autonomic Function after Neck Irradiation. *Muscle Nerve.* 2013;47(3):344–50.
296. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;
297. Levy MN. Sympathetic-Parasympathetic Interactions in the Heart. 1971;10.
298. Bairey Merz CN, Elboudwarej O, Mehta P. The Autonomic Nervous System and Cardiovascular Health and Disease. *JACC Heart Fail.* 2015;3(5):383–5.
299. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):9–42.
300. Fadul N, Strasser F, Palmer JL, Yusuf SW, Guo Y, Li Z, et al. The Association Between Autonomic Dysfunction and Survival in Male Patients with Advanced Cancer: A Preliminary Report. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(2):283–90.
301. Haqq AM, DeLorey DS, Sharma AM, Freemark M, Kreier F, Mackenzie ML, et al. Autonomic nervous system dysfunction in obesity and Prader-Willi syndrome: current evidence and implications for future obesity therapies: ANS dysfunction in obesity and PWS. *Clin Obes.* 2011;1(4–6):175–83.
302. Riganello F, Dolce G, Sannita W. Heart rate variability and the central autonomic network in the severe disorder of consciousness. *J Rehabil Med.* 2012;44(6):495–501.
303. Seals D. The Autonomic Nervous System. Em: Tipton C, editor. *ACSM's Advanced Exercise Physiology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 197–245.

304. Widmaier E, Raff H, Strang K. Structure of the Nervous System. Em: Widmaier E, Raff H, Strang K, editores. *Vander's Human Physiology The Mechanisms of Body Function*. 12 th. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 170–85.
305. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front Psychol*. 2017;08.
306. Ernst G. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? *Front Public Health*. 2017;5:240.
307. de Souza Filho LFM, de Oliveira JCM, Ribeiro MKA, Moura MC, Fernandes ND, de Sousa RD, et al. Evaluation of the autonomic nervous system by analysis of heart rate variability in the preterm infants. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):198.
308. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* [Internet]. 2014 [citado 3 de Junho de 2020];5. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2014.01040/abstract>
309. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD de, Godoy MF de. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205–17.
310. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84(1):1–14.
311. Fatisson J, Oswald V, Lalonde F. Influence Diagram of Physiological and Environmental Factors Affecting Heart Rate Variability: An Extended Literature Overview. *Heart Int*. 2016;11(1):32–40.
312. Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, et al. NF-κB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. 2004;431:6.
313. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436–44.

314. Tsuji H, Larson M, Venditti FJ, Manders E, Evans J, Feldman C. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94:2850–5.
315. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart Rate Variability from Short Electrocardiographic Recordings Predicts Mortality from All Causes in Middle-aged and Elderly Men: The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(10):899–908.
316. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):122–31.
317. Fagundes CP, Murray DM, Hwang BS, Gouin J-P, Thayer JF, Sollers JJ, et al. Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: More evidence for a physiological substrate in cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(8):1137–47.
318. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Olmstead R, Irwin MR, Cole SW. Inflammatory responses to psychological stress in fatigued breast cancer survivors: Relationship to glucocorticoids. *Brain Behav Immun*. Março de 2007;21(3):251–8.
319. Lombardi F, Stein PK. Origin of Heart Rate Variability and Turbulence: An Appraisal of Autonomic Modulation of Cardiovascular Function. *Front Physiol*. 2011;2.
320. Thayer JF. Vagal tone and the inflammatory reflex. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(4 suppl 2):S23–6.
321. Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(1):210–20.
322. Tsitoglou KI, Koutedakis Y, Dinas PC. Validation of the Polar RS800CX for assessing heart rate variability during rest, moderate cycling and post-exercise recovery. *F1000Research*. 2018;7:1501.
323. Nunan D, Donovan G, Jakovljevic DG, Hodges LD, Sandercock GRH, Brodie DA. Validity and Reliability of Short-Term Heart-Rate Variability from the Polar S810: *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):243–50.

324. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the Polar S810 Heart Rate Monitor to Measure R-R Intervals at Rest: *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):887–93.
325. Smith SA, Downey RM, Williamson JW, Mizuno M. Autonomic dysfunction in muscular dystrophy: a theoretical framework for muscle reflex involvement. *Front Physiol.* 2014;5.
326. Liao C-D, Tsao J-Y, Hsiao D-J, Liou T-H, Huang S-W, Lin L-F. Association of physical capacity with heart rate variability based on a short-duration measurement of resting pulse rate in older adults with obesity. *PLoS ONE.* 2017;12(12).
327. Baek J, Park D, Kim I, Won J-U, Hwang J, Roh J. Autonomic dysfunction of overweight combined with low muscle mass. *Clin Auton Res.* 2013;23(6):325–31.
328. Bjordal JM, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bogen B, Chow R, Ljunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8(1):51.
329. de Oliveira Matos F, Vido A, Garcia WF, Lopes WA, Pereira A. A Neurovisceral Integrative Study on Cognition, Heart Rate Variability, and Fitness in the Elderly. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:51.
330. Graham SA, Jeste DV, Lee EE, Wu T-C, Tu X, Kim H-C, et al. Associations Between Heart Rate Variability Measured With a Wrist-Worn Sensor and Older Adults' Physical Function: Observational Study. *JMIR MHealth UHealth.* 2019;7(10):e13757.
331. Ha D, Malhotra A, Ries AL, O'Neal WT, Fuster MM. Heart rate variability and heart rate recovery in lung cancer survivors eligible for long-term cure. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;269:103264.
332. Guo Y, Koshy S, Hui D, Palmer JL, Shin K, Bozkurt M, et al. Prognostic Value of Heart Rate Variability in Patients with Cancer. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2015;32(6):516–20.
333. Katayama PL, Dias DPM, Silva LEV, Virtuoso-Junior JS, Marocolo M. Cardiac autonomic modulation in non-frail, pre-frail and frail elderly women: a pilot study. *Aging Clin Exp Res.* 2015;27(5):621–9.

334. Parvaneh S, Howe CL, Toosizadeh N, Honarvar B, Slepian MJ, Fain M, et al. Regulation of Cardiac Autonomic Nervous System Control across Frailty Status: A Systematic Review. *Gerontology*. 2015;62(1):3–15.
335. Chaves PHM, Varadhan R, Lipsitz LA, Stein PK, Windham BG, Tian J, et al. Physiological Complexity Underlying Heart Rate Dynamics and Frailty Status in Community-Dwelling Older Women: APEN AND FRAILITY IN OLDER ADULTS. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1698–703.
336. Varadhan R, Chaves PHM, Lipsitz LA, Stein PK, Tian J, Windham BG, et al. Frailty and Impaired Cardiac Autonomic Control: New Insights From Principal Components Aggregation of Traditional Heart Rate Variability Indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64A(6):682–7.
337. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, Fernández-de-las-Peñas C, Ruiz JR, Arroyo-Morales M. The Handgrip Strength Test as a Measure of Function in Breast Cancer Survivors: Relationship to Cancer-Related Symptoms and Physical and Physiologic Parameters. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(9):774–82.
338. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2010;4(2):87–100.
339. Clarkson PM, Kaufman SA. Should resistance exercise be recommended during breast cancer treatment? *Med Hypotheses*. 2010;75(2):192–5.
340. Jones L, Eves ND, Haykowsky M, Freedland SJ, Mackey JR. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol*. 2009;10(6):598–605.
341. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis: *Pain*. 2014;155(12):2461–70.
342. Visovsky C. Muscle Strength, Body Composition, and Physical Activity in Women Receiving Chemotherapy for Breast Cancer. *Integr Cancer Ther*. 2006;5(3):183–91.

343. Udo T, Mun E-Y, Buckman JF, Vaschillo EG, Vaschillo B, Bates ME. Potential Side Effects of Unhealthy Lifestyle Choices and Health Risks on Basal and Reactive Heart Rate Variability in College Drinkers. *J Stud Alcohol Drugs*. 2013;74(5):787–96.
344. Takahashi ACM, Porta A, Melo RC, Quitério RJ, da Silva E, Borghi-Silva A, et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):229–35.
345. Chang L-R, Lin Y-H, Kuo TBJ, Wu Chang H-C, Liu C-M, Liu C-C, et al. Autonomic Modulation and Health-Related Quality of Life among Schizophrenic Patients Treated with Non-Intensive Case Management. Hashimoto K, editor. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e26378.
346. De Couck M, Van Brummelen D, Schallier D, De Grève J, Gidron Y. The relationship between vagal nerve activity and clinical outcomes in prostate and non-small cell lung cancer patients. *Oncol Rep*. 2013;30(5):2435–41.
347. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256–62.
348. Crosswell AD, Lockwood KG, Ganz PA, Bower JE. Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:58–66.
349. Hansen MV, Rosenberg J, Gögenur I. Lack of circadian variation and reduction of heart rate variability in women with breast cancer undergoing lumpectomy: a descriptive study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(2):317–22.
350. DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, Chin A, Epps J, Gordon S, et al. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 Inventory. *Epilepsy Behav*. 2010;19(1):78–81.
351. Ek M, Kurosawa M, Lundeberg T, Ericsson A. Activation of Vagal Afferents after Intravenous Injection of Interleukin: Role of Endogenous Prostaglandins. 1998;9.
352. Mostarda C, Castro-Filha J, Reis AD, Sevílio M, Dias CJ, Silva-Filho AC, et al. Short-term combined exercise training improves cardiorespiratory fitness and autonomic modulation in cancer patients receiving adjuvant therapy. *J Exerc Rehabil*. 2017;13(5):599–607.

353. Hoca A, Yildiz M, Ozyigit G. Evaluation of the effects of mediastinal radiation therapy on autonomic nervous system. *Med Oncol.* 2012;29(5):3581–6.
354. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol.* 2013;4.
355. Gidron Y, Perry H, Glennie M. Does the vagus nerve inform the brain about preclinical tumours and modulate them? *Lancet Oncol.* 2005;6(4):245–8.
356. Witlox L, Hiensch AE, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, Los M, Erdkamp FLG, et al. Four-year effects of exercise on fatigue and physical activity in patients with cancer. *BMC Med.* 2018;16(1).

## Anexos

### I – Parecer da comissão de ética



INSTITUTO POLITÉCNICO DE SANTARÉM



COMISSÃO DE ÉTICA DA UNIDADE DE INVESTIGAÇÃO DO IPSANTARÉM

#### EMISSÃO DE PARECER 042020Desporto

Identificação do Investigador: Nome completo | **Rita Santos-Rocha**

Identificação do Projeto | **Laço Forte - Efeitos de um programa de exercício físico em parâmetros de saúde e condição física em mulheres diagnosticadas com cancro da mama**

#### **PARECER**

Considerando que:

- Trabalho Académico de Investigação;
- Os objetivos são definidos em concordância com o enquadramento e fundamentação descrita;
- A metodologia e instrumentos utilizados são adequados;
- Embora seja mencionado, não é apresentado o consentimento informado, que permite a participação voluntária;
- São apresentadas as instituições parceiras;
- São apresentados os critérios de inclusão e exclusão dos participantes;
- É apresentado o consentimento informado e termo de responsabilidade;
- Não é explícito como se preserva para futuro a informação recolhida;
- Não é explícito como os participantes, vão ser informados dos resultados do estudo;

Recomenda-se que:

- Seja reportado se os participantes e comunidade, uma vez que um dos objetivos a disseminação de conhecimento, vão ser informados dos resultados do estudo. Por resultados globais ou individuais? Porque meios?

Se trata de um estudo académico em que os objetivos estão adequados à metodologia apresentada,

Somos de parecer que este projeto de natureza académica, assume os requisitos éticos inerente ao respeito pela autonomia dos participantes, sugerindo-se como boa prática, a consideração das recomendações apresentadas.

Assinatura

Santarém, 1 de março 2020

Carla Chica Borrego

(Coordenadora da Comissão Ética)

## II – Consentimento informado

**CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PROGRAMA DE EXERCÍCIO NO ÂMBITO DE TRABALHO ACADÉMICO**

*Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorreto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi apresentada, queira assinar este documento:*

**Título do estudo:** LAÇO FORTE - EFEITO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO EM PARÂMETROS DE SAÚDE E CONDIÇÃO FÍSICA EM MULHERES DIAGNOSTICADAS COM CANCRO DA MAMA

**Enquadramento:** Este projeto de investigação será desenvolvido no âmbito de uma parceria entre a Escola Superior de Desporto de Rio Maior (ESDRM) do Instituto Politécnico de Santarém e a Clínica das Conchas.

**Explicação do estudo:** As voluntárias irão participar num programa comunitário de exercício físico, especificamente desenhado para mulheres sobreviventes de cancro da mama. Este programa consiste em 3 sessões semanais de exercício físico, durante 12 semanas. As sessões são constituídas por caminhadas nórdicas e por exercícios de Pilates funcional. Todas as sessões serão acompanhadas por técnicos de exercício físico, licenciados em Desporto. Antes do início do programa, e após 12 semanas de intervenção, as participantes serão avaliadas quanto a determinados parâmetros de saúde e condição física, nomeadamente, nível de atividade física, sensação de fadiga, qualidade de vida (por questionário), variabilidade da frequência cardíaca, e condição física. Pretende-se aprofundar o conhecimento sobre o impacto do exercício físico nestas variáveis.

**Condições e financiamento:** Não existe qualquer financiamento de entidades externas e os encargos serão suportados pelos investigadores. Não existe qualquer benefício ou prejuízo pela sua participação ou não neste estudo. A sua participação é voluntária, gratuita, podendo desistir a qualquer momento. Este estudo mereceu parecer favorável da Comissão de Ética do Instituto Politécnico de Santarém.

**Confidencialidade e anonimato:** Todas as avaliações serão realizadas em ambiente de privacidade. Será garantida a confidencialidade e anonimato das participantes, sendo que os dados recolhidos serão usados apenas para a elaboração de trabalhos académicos, nomeadamente de dissertações do curso de mestrado em Atividade Física e Saúde da ESDRM e artigos científicos.

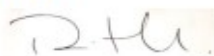
**Investigador Responsável:** Rita Santos Rocha, Licenciada em Ciências do Desporto, Mestre em Exercício e Saúde, Doutorada em Motricidade Humana – Saúde e Condição Física

**Profissão:** Professora do Ensino Superior

**Local de trabalho:** Instituto Politécnico de Santarém – Escola Superior de Desporto de Rio Maior

**Telefone:** 24399928

**E-mail:** ritasantosrocha@esdrm.ipsantarem.pt



**Assinatura:**

**Agradecemos a sua participação!**

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pelos investigadores. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, incluindo os dados relativos a saúde por mim fornecidos, que apenas poderão ser utilizados no âmbito deste estudo, com garantia de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelos investigadores. Autorizo ainda, de forma gratuita e incondicional, que os registos fotográficos e videográficos captados nas atividades sejam utilizados exclusivamente para efeitos de promoção do programa "Laço Forte".

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

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

**ESTE DOCUMENTO É COMPOSTO DE 1 PÁGINA E FEITO EM DUPLICADO**



## III – Flyer para promoção do projeto



**Laço Forte**

**Programa de Exercício Físico para Mulheres diagnosticadas com Cancro da Mama**

Participação voluntária num estudo no âmbito do mestrado em Atividade Física em Saúde - ESDRM

**Participação Gratuita**

**É Mulher?**

**Diagnosticada com cancro da mama?**

**Idade entre os 25 - 65 anos?**

**Quer participar num programa de exercício físico?**

 **Fevereiro de 2020**

 **Lisboa**

**Para mais informações**

 **programalacoforte@gmail.com**

 **918 874 206 / 962 936 183**

 **#programa\_laco\_forte**

 **Programa Laço Forte**







## IV – Cartaz para promoção do projeto

**Laço Forte**

**Programa de Exercício Físico para Mulheres diagnosticadas com Cancro da Mama**

Participação voluntária num estudo no âmbito do mestrado em Atividade Física em Saúde - ESDRM

**Pilates Funcional**

**Caminhada Nórdica**

**Participação Gratuita**

**População Alvo:**

- Mulheres diagnosticadas com cancro da mama, após tratamento
- Idades entre os 25 e 65 anos

**Duração:**

- 12 semanas
- Duas vezes por semana

**Local:**

Clinica das Conchas (Lisboa)

Quinta das Conchas

**GPS (38° 46' 13.03" N 9° 9" W)**

Fevereiro de 2020

[programalacoforte@gmail.com](mailto:programalacoforte@gmail.com)

#programa\_laco\_forte

Programa Laço Forte

Escola Superior de Desporto de Rio Maior [IPSantarém]

ANDLINA Associação Nacional de Doentes Linfáticos National Association of Sufferers of Lymphatic Disorders

Clube Medicina do Exercício