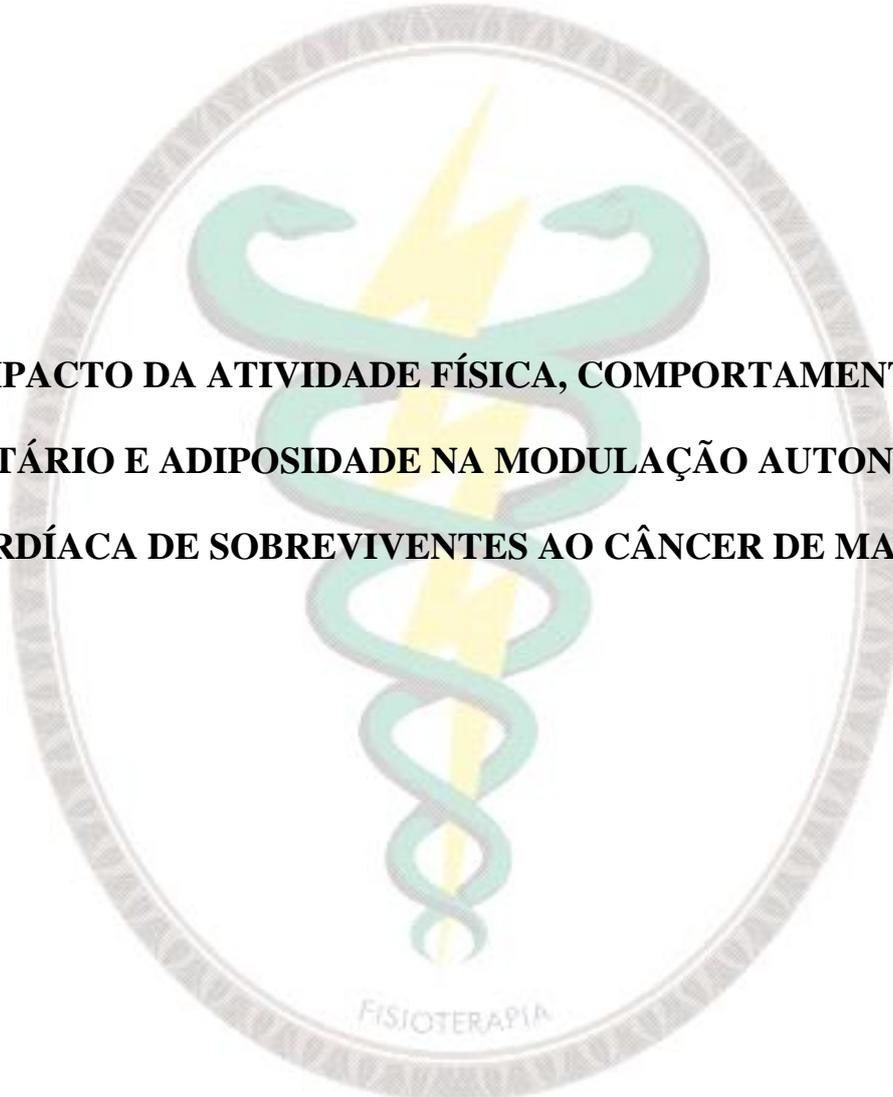


## RESSALVA

Atendendo solicitação do (a) autor (a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 29/03/2021.

**MARIANA ROMANHOLI PALMA**



**IMPACTO DA ATIVIDADE FÍSICA, COMPORTAMENTO  
SEDENTÁRIO E ADIPOSIDADE NA MODULAÇÃO AUTONÔMICA  
CARDÍACA DE SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA**

**PRESIDENTE PRUDENTE  
2019**

**MARIANA ROMANHOLI PALMA**

**IMPACTO DA ATIVIDADE FÍSICA, COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO E  
ADIPOSIDADE NA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA DE  
SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia – Universidade Estadual Paulista, campus de Presidente Prudente, para a obtenção do título de Doutora em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Diego Giulliano Destro Christofaro

Coorientadora: Profa. Dra. Cristina Elena Prado Teles Fregonesi

**PRESIDENTE PRUDENTE  
2019**

## FICHA CATALOGRÁFICA

P171i	<p>Palma, Mariana Romanholi</p> <p>Impacto da atividade física, comportamento sedentário e adiposidade na modulação autonômica cardíaca de sobreviventes ao câncer de mama / Mariana Romanholi Palma. -- Presidente Prudente, 2019</p> <p>92 p.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente</p> <p>Orientador: Diego Giulliano Destro Christofaro</p> <p>Coorientadora: Cristina Elena Prado Teles Fregonesi</p> <p>1. Neoplasias da Mama. 2. Frequência Cardíaca. 3. Exercício. 4. Estilo de Vida Sedentário. 5. Adiposidade. I. Título.</p>
-------	---

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

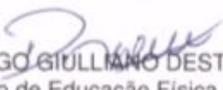
**TÍTULO DA TESE:** Impacto da atividade física, comportamento sedentário e adiposidade na modulação autonômica cardíaca de sobreviventes ao câncer de mama.

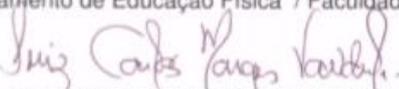
**AUTORA: MARIANA ROMANHOLI PALMA**

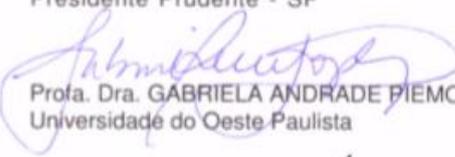
**ORIENTADOR: DIEGO GIULLIANO DESTRO CHRISTÓFARO**

**COORIENTADORA: CRISTINA ELENA PRADO TELES FREGONESI**

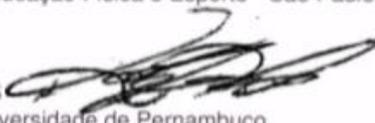
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em FISIOTERAPIA, área: Avaliação e Intervenção em Fisioterapia pela Comissão Examinadora:

  
Prof. Dr. DIEGO GIULLIANO DESTRO CHRISTÓFARO  
Departamento de Educação Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP

  
Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI  
Departamento de Fisioterapia e Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia / UNESP - Campus de Presidente Prudente - SP

  
Prof. Dra. GABRIELA ANDRADE PIEMONTE  
Universidade do Oeste Paulista

  
Prof. Dr. GABRIEL GRIZZO CUCATO  
Universidade de São Paulo, Escola de Educação Física e Esporte - São Paulo / SP

  
Prof. Dr. RAPHAEL MENDES RITTI DIAS  
Escola Superior de Educação Física / Universidade de Pernambuco

Presidente Prudente, 29 de março de 2019

## SUMÁRIO

1.Apresentação.....	12
2.Resumo.....	13
3.Abstract.....	14
4.Introdução.....	15
a.Artigo 1.....	20
b.Artigo 2.....	40
c.Artigo 3.....	59
5.Conclusões.....	78
6.Referências.....	79
7.Anexos.....	84

*Dedicatória*

---

*À minha amada família, por todo apoio, força e motivação. Vocês foram fundamentais  
para conclusão deste trabalho.*

*Agradecimientos*

---

A Deus, pelo amparo nesta caminhada. Obrigada Pai por me dar forças, por demonstrar seu amor colocando pessoas especiais em meu caminho e cuidando para que tudo desse certo.

À minha família, por todo carinho e compreensão. Meus pais, Regina e Nildo, meus avós, Antonia e João, meu irmão Murilo e meu primo Leonardo, que sempre me incentivaram, torceram e oraram por mim. Muito obrigada, meus amores.

Ao meu orientador professor Dr. Diego Christofaro, agradeço a oportunidade e os ensinamentos. Obrigada pela confiança e por me dar o respaldo necessário neste processo. À minha coorientadora professora Dra. Cristina Fregonesi obrigada por toda confiança, amizade e tantas oportunidades.

Aos membros da banca examinadora pela disponibilidade em participar e pelas contribuições. Professor Dr. Luiz Carlos Vanderlei, que tem colaborado grandemente com todo seu conhecimento, desde o meu mestrado, sempre acessível e atencioso. Professora Dra. Gabriela Piemonte, que fez parte do meu despertar para a vida acadêmica e continua presente contribuindo para meu crescimento. Professor Dr. Raphael Ritti-Dias e professor Dr. Gabriel Cucato pela disponibilidade, desde o início da pesquisa, e por todas as contribuições. Agradeço também ao professor Dr. Ismael Freitas pelas contribuições feitas na qualificação do doutorado. A todos, muito obrigada.

Agradeço o Departamento de Fisioterapia e a professora Dra. Roselene Lorençoni, pela oportunidade que tive de ministrar aulas como professora bolsista durante o doutorado, essa experiência foi de grande valia profissional e pessoal, muito obrigada.

Aos membros do Grupo de Estudos em Atividade Física e Saúde (GEAFS) pelo apoio durante esses anos. Agradeço as parceiras de laboratório e de projeto,

Fernanda Ribeiro e Daniela Caldeira, vocês foram fundamentais para conclusão deste trabalho, muito obrigada.

A todos meus queridos amigos. Em especial aos que compartilharam os momentos bons e os angustiantes proporcionados por este processo, Fernanda Ribeiro, Fabiano Lima, Juliana Uzeloto e Rayana Loch. Obrigada por todo carinho, ajuda, conselhos e incentivos.

À associação de apoio ao câncer de mama “Amigas do peito”, agradeço por permitir a divulgação deste estudo. Às participantes voluntárias, por aceitarem e colaborarem com a pesquisa, muito obrigada.

Agradeço aos funcionários da FCT/UNESP por todo auxílio e dedicação, principalmente o pessoal da Pós Graduação.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram de alguma maneira para conclusão deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Muito obrigada!

*Epigrafe*

---

*“Não sei se a vida é curta ou longa demais pra nós, mas sei que nada do que vivemos  
tem sentido se não tocarmos o coração das pessoas.”*

*Cora Coralina*

## APRESENTAÇÃO

---

Este modelo alternativo de tese contempla o material originado a partir da pesquisa intitulada: *“Associação entre o nível de atividade física, comportamento sedentário e qualidade de vida com parâmetros cardiovasculares em mulheres sobreviventes ao câncer de mama: coorte de doze meses”*, realizada no Laboratório de Estudos Clínicos em Fisioterapia (LECFisio) da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – FCT/UNESP. Em consonância com as normas do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da FCT/UNESP, a presente tese está dividida da seguinte forma:

\* **Introdução:** contendo fundamentação teórica do tema pesquisado e objetivos da pesquisa;

\* **Artigo I:** *Modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama com diferentes níveis de atividade física.*

\* **Artigo II:** *Associação entre modulação parassimpática e tempo gasto em comportamento sedentário em sobreviventes ao câncer de mama: estudo de coorte.*

\* **Artigo III:** *A associação entre adiposidade corporal e modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama pode ser atenuada pelo nível de atividade física? Coorte de doze meses.*

\* **Conclusões:** obtidas por meio da pesquisa realizada.

\* **Referências:** cujo formato é recomendado pelo Comitê Internacional de Editores de Jornais Médicos (ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors), para apresentação das fontes utilizadas na redação da introdução.

## RESUMO

---

**Introdução:** Sobreviventes ao câncer de mama apresentam alterações na modulação autonômica cardíaca devido a cardiotoxicidade dos tratamentos de combate a doença. A atividade física, o tempo gasto em comportamento sedentário e a adiposidade são fatores que acarretam modificações no organismo e, desta forma, podem interferir na modulação autonômica cardíaca. Conhecer o quanto esses fatores são capazes de impactar na função autonômica dessa população é fundamental para criação de estratégias de tratamento e desenvolvimento de intervenções eficazes, a fim de reduzir os efeitos secundários aos tratamentos e os riscos de doenças cardiovasculares.

**Objetivos:** Analisar o papel de diferentes níveis de atividade física na modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama; Analisar a influência do tempo gasto em comportamento sedentário na modulação parassimpática dessa população; Por fim, verificar se há uma associação entre a modulação autonômica cardíaca e a adiposidade corporal em sobreviventes ao câncer de mama e se esta pode ser atenuada pelo nível de atividade física.

**Métodos:** Três artigos científicos foram realizados para responder aos objetivos, sendo um de delineamento transversal e dois artigos de coorte. A modulação autonômica cardíaca foi avaliada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), o nível de atividade física pelo questionário de Baecke, o tempo gasto em comportamento sedentário por meio de autorrelato do tempo sentada e, por fim, a adiposidade foi avaliada por bioimpedância elétrica e o valor considerado foi do percentual de gordura corporal.

**Resultados:** As sobreviventes ao câncer de mama com maiores níveis de atividade física total apresentaram alterações estatisticamente significantes, em comparação as menos ativas fisicamente, nos índices SDNN ( $20,03 \pm 13,40$  menos ativas;  $28,80 \pm 14,02$  mais ativas) e SD2 ( $29,20 \pm 17,35$  menos;  $38,75 \pm 19,90$  mais ativas), sugerindo melhor variabilidade global. Em 12 meses de follow-up as sobreviventes ao câncer de mama apresentaram aumento no tempo gasto em comportamento sedentário, que foi relacionado negativamente com os valores de RMSSD ( $\beta = -0,93$  [IC 95% = -1,62; -0,23]), PNN50 ( $\beta = -0,53$  [95% IC = -0,93; -0,12]) e SD1 ( $\beta = -0,66$ ; [IC 95% = -1,15; -0,16]), demonstrando prejuízos na modulação parassimpática. Por fim, o aumento do percentual de gordura corporal foi associado à piora da modulação autonômica cardíaca nas sobreviventes ao câncer de mama e o nível de atividade física foi capaz de amenizar a relação entre o percentual de gordura corporal e os índices SDNN ( $\beta = -0,94$ ; [IC 95% = -1,93; 0,04]) e SD1/SD2 ( $\beta = -0,01$ ; [IC 95% = -0,02; 0,001]).

**Conclusões:** Esses achados reforçam a importância clínica do estímulo à prática de atividade física e a redução do tempo gasto em comportamento sedentário dessa população, como formas de reduzir os riscos relacionados à adiposidade, ao próprio câncer e às alterações na função autonômica cardíaca.

**Palavras-chave:** Adiposidade; Estilo de Vida Sedentário; Exercício; Frequência Cardíaca; Neoplasias da Mama; Sistema Nervoso Autônomo.

## ABSTRACT

---

### **Impact of physical activity, sedentary behavior and adiposity on cardiac autonomic modulation of breast cancer survivors**

**Introduction:** Breast cancer survivors present alterations in cardiac autonomic modulation due to the cardiotoxicity of anti-disease treatments. Physical activity, time spent in sedentary behavior, and adiposity are factors that cause changes in the body and, in this way, may interfere with cardiac autonomic modulation. Knowing how much these factors are capable of impacting the autonomic function of this population is fundamental for the creation of treatment strategies and development of effective interventions in order to reduce the side effects of treatments and the risks of cardiovascular diseases. **Objectives:** To analyze the role of different physical activity levels in cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors; to analyze the influence of time spent in sedentary behavior on the parasympathetic modulation of this population; finally, to verify if there is an association between cardiac autonomic modulation and body adiposity in breast cancer survivors and whether this can be attenuated by the physical activity level. **Methods:** Three scientific studies were carried out to meet the objectives, one of which had a cross-sectional design and two cohort studies. Cardiac autonomic modulation was assessed by heart rate variability (HRV), the level of physical activity by the Baecke questionnaire, the time spent in sedentary behavior by self-report of sitting time, and, finally, adiposity was evaluated by bioimpedance, considering the body fat percentage value. **Results:** Breast cancer survivors with higher levels of total physical activity presented statistically significant alterations, in comparison to individuals who were less physically active, in the SDNN indices ( $20.03 \pm 13.40$  less active,  $28.80 \pm 14.02$  more active) and SD2 ( $29.20 \pm 17.35$  less,  $38.75 \pm 19.90$  more active), suggesting better overall variability. At 12 months of follow-up, breast cancer survivors presented an increase in the time spent in sedentary behavior, which was negatively correlated with the values of RMSSD ( $\beta = -0.93$  [95% CI = -1.62; , 23]), PNN50 ( $\beta = -0.53$  [95% CI = -0.93; -0.12]), and SD1 ( $\beta = -0.66$ ; [95% CI = -1.15]). The increase in body fat percentage was associated with worsening of cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors, and the physical activity level was able to soften the relationship between body fat percentage and SDNN indices ( $\beta = -0.94$ , 95% CI = 1.93, 0.04) and SD1/SD2 ( $\beta = -0.01$ , 95% CI = -0.02, 0.001]). **Conclusions:** These findings reinforce the clinical importance of stimulating the practice of physical activity and reducing the time spent in sedentary behavior of this population, as ways to reduce the risks related to adiposity, cancer itself, and alterations in cardiac autonomic function.

**Keywords:** Adiposity; Autonomic Nervous System; Breast Neoplasms; Exercise; Heart rate; Sedentary Lifestyle.

## INTRODUÇÃO

---

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente em mulheres<sup>1</sup>. Em 2018, o número estimado de novos casos, em âmbito mundial, foi de 2,1 bilhões, equivalente a 11,6% dos tumores malignos<sup>2</sup>. O diagnóstico precoce, somado aos avanços nos tratamentos do câncer, tem melhorado o prognóstico e aumentado a sobrevivência da população afetada<sup>2</sup>. No entanto, as terapias adjuvantes podem promover grave toxicidade cardíaca<sup>4</sup>, acarretar doenças cardiovasculares (DCVs)<sup>4-6</sup> e desequilíbrios na modulação autonômica cardíaca<sup>7</sup>.

Alterações na modulação autonômica cardíaca fornecem informações importantes sobre comprometimentos na saúde<sup>8,9</sup> e podem ser monitoradas de maneira não invasiva, por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)<sup>8</sup>. Este método tem sido utilizado como preditor de risco ou sinal de alerta para várias patologias que apresentam desequilíbrio entre os componentes simpático e parassimpático<sup>10</sup>, visto que a elevada atividade simpática, combinada à baixa atividade parassimpática, acarretam diversos efeitos deletérios ao organismo<sup>11</sup>. A hiperatividade simpática está relacionada com surgimento de DCVs, além de estar associada ao maior índice de morbimortalidade<sup>12</sup> e de progressão do câncer<sup>13</sup>.

Neste sentido, a atividade física atua como parte fundamental no controle de fatores de risco e na prevenção de recidivas do câncer, visto que é capaz de produzir alterações no controle neural da circulação e possivelmente gerar benefícios sobre o sistema cardiovascular como reduções na pressão arterial e no fluxo simpático<sup>12,14</sup>. Além disso, pode desempenhar papel importante na saúde cardiovascular a longo prazo<sup>12</sup>.

No entanto, alguns aspectos precisam ser investigados com maior atenção quando analisada a relação entre a prática de atividade física e a modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama. Pouco se sabe se os diferentes domínios de atividade física, compostos pela atividade física ocupacional, exercícios de lazer e atividades físicas de lazer e locomoção, são relacionados de forma diferente com a modulação autonômica cardíaca, bem como, se a atividade física total, fornecida pelo somatório desses domínios, auxiliaria nessa questão.

Outro fator que pode estar vinculado a uma série de problemas de saúde é o comportamento sedentário. Este, quando elevado, pode contribuir de forma independente ao risco de câncer de mama, bem como, ao risco de recidiva da doença<sup>15</sup>. O comportamento sedentário corresponde aos longos períodos sentado ou deitado que o indivíduo permanece, períodos estes que não aumentam o gasto energético acima dos níveis de repouso, ou seja, dispêndio menor ou igual a 1,5 equivalentes metabólicos (METs)<sup>16</sup>. Dentre os tipos de comportamento sedentário destacam-se, em adultos, principalmente o tempo gasto assistindo televisão e usando computador<sup>16</sup>.

O comportamento sedentário tem sido associado à obesidade, síndrome metabólica e DCVs<sup>17</sup>. Uma série de mecanismos pode estar relacionada a essas doenças, como alterações adversas na função cardíaca, na homeostase da glicose e no metabolismo lipídico<sup>18</sup>. Todos esses fatores podem contribuir para alterações na modulação autonômica cardíaca<sup>19-21</sup>. Um estudo com jovens saudáveis mostrou que o comportamento sedentário de curto prazo enfraqueceu os ritmos de atividade circadiana da FC e levou a alterações na VFC<sup>22</sup>. No entanto, pouco se sabe dos impactos do tempo gasto em comportamento sedentário na função autonômica cardíaca de sobreviventes ao câncer de mama. Cabe ressaltar que a maioria dos estudos investigando a relação entre comportamento sedentário e modulação autonômica cardíaca tem sido de delineamento

transversal, o que impede a análise entre a causa e efeito dessa relação. Além disso, é importante que fatores de confusão como a condição socioeconômica, que pode influenciar no comportamento sedentário<sup>23</sup>, sejam considerados nessa relação.

Ademais, a prática insuficiente de atividade física, somada ao comportamento sedentário, pode afetar negativamente a composição corporal do indivíduo e pacientes com câncer têm risco de pior evolução clínica nesta condição<sup>24</sup>. Esses comportamentos reduzem o gasto cumulativo de energia e podem ter efeitos crônicos, tornando o indivíduo propenso ao sobrepeso<sup>25</sup>. Em sobreviventes ao câncer de mama, o ganho de peso é um problema comum e persistente, que está associado a efeitos desfavoráveis à saúde, podendo levar ao desenvolvimento de comorbidades e impactar na sobrevivência dessas mulheres<sup>26</sup>. Mudanças na composição corporal após o câncer de mama também podem estar relacionadas aos tratamentos adjuvantes, principalmente quando realizados com antraciclinas, que contribuem para o aumento da massa gorda<sup>27</sup>.

O excesso de peso foi associado à piores prognósticos e maiores chances de recorrência do câncer<sup>28</sup>. O elevado percentual de gordura corporal está relacionado à prevalência de síndrome metabólica e aumento do risco de mortalidade cardiovascular<sup>29</sup>. Em um estudo realizado por Wu et al.<sup>19</sup> foi observado que adultos com sobrepeso e obesidade apresentaram desequilíbrios autonômicos, com aumento no tônus simpático. Contudo, não se sabe se isso se confirma em sobreviventes ao câncer de mama e se essa possível relação entre maior adiposidade corporal e pior modulação autonômica cardíaca pode ser atenuada pelo nível de atividade física.

Em suma, a atividade física, o tempo gasto em comportamento sedentário e a adiposidade são fatores que acarretam modificações no organismo e, desta forma, podem interferir na modulação autonômica cardíaca dos indivíduos. Por isso, torna-se necessário o aprofundamento de conhecimentos a respeito do impacto desses fatores na

saúde cardíaca de sobreviventes ao câncer de mama, para formulação de estratégias de tratamento e desenvolvimento de intervenções eficazes, reduzindo os efeitos secundários aos tratamentos do câncer e os riscos de DCVs.

Diante do exposto, algumas lacunas na literatura foram observadas e o presente estudo irá avançar em alguns aspectos:

- i) Não há informações claras a respeito do papel dos diferentes níveis de atividade física na modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama, dessa forma a nossa hipótese é de que sobreviventes mais ativas, considerando os diferentes domínios de atividade física, apresentem melhor modulação autonômica cardíaca.
- ii) O tempo gasto em comportamento sedentário pode também influenciar na modulação autonômica cardíaca desta população. Portanto, a hipótese deste estudo é de que o maior tempo gasto em comportamento sedentário, ao longo de doze meses, possa estar relacionado com pior modulação parassimpática em sobreviventes ao câncer de mama.
- iii) A adiposidade corporal tem sido frequentemente associada com pior modulação autonômica cardíaca<sup>19</sup>, porém não se sabe se esta associação se confirma em sobreviventes ao câncer de mama. Ademais, a atividade física tem mostrado benefícios na modulação autonômica cardíaca<sup>30</sup>. Nesse sentido, a hipótese desse artigo é de que a atividade física possa atenuar uma possível relação entre adiposidade corporal e pior modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama.

## CONCLUSÕES

---

Com base nos achados dos estudos apresentados, foi verificado que a soma das diferentes atividades físicas ao longo do dia contribuiu para a melhora geral da modulação autonômica cardíaca de sobreviventes ao câncer de mama. Desta forma, o aumento nos níveis de atividade física pode melhorar a função cardiovascular desta população. Isso reforça a importância clínica do estímulo a essa prática, que pode incluir incentivos para o aumento nos diferentes domínios, levando ao incremento da atividade física global.

As sobreviventes ao câncer de mama aumentaram o tempo gasto em comportamento sedentário ao longo de 12 meses e, essas alterações estiveram relacionadas a prejuízos na modulação parassimpática.

Além disso, o aumento do PGC esteve associado à piora da modulação autonômica cardíaca nas sobreviventes ao câncer de mama e o nível de atividade física foi capaz de atenuar essa relação.

Em suma, foi possível aprofundar os conhecimentos a respeito do impacto do nível de atividade física, tempo gasto em comportamento sedentário e adiposidade na modulação autonômica cardíaca de sobreviventes ao câncer de mama. Esses achados reforçam a importância clínica do estímulo à prática de atividade física e a redução do tempo gasto em comportamento sedentário, como formas de reduzir os riscos relacionados tanto às alterações na função autonômica cardíaca quanto à adiposidade. Isto pode auxiliar na formulação de estratégias de tratamento e desenvolvimento de intervenções eficazes, a fim de melhorar a saúde e minimizar os riscos cardiovasculares em sobreviventes ao câncer de mama.

## REFERÊNCIAS

---

1. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(S3):43-6.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. Disponível em: [https://www.iarc.fr/wpcontent/uploads/2018/09/pr263\\_E.pdf](https://www.iarc.fr/wpcontent/uploads/2018/09/pr263_E.pdf).
3. 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.* 2015; pii: 1099800414568100.
4. Cautela J, Lalevée N, Ammar C, Ederhy S, Peyrol M, Debourdeau P, et al. Management and research in cancer treatment-related cardiovascular toxicity: Challenges and perspectives. *Int J Cardiol.* 2016; 224:366-75.
5. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular complications of cancer chemotherapy. *Canadian Journal of Cardiology.* *Can J Cardiol.* 2016;32(7): 852–62.
6. Oprea AD, Russell RR, Russell KS, Abu-Khalaf M. Chemotherapy agents with known cardiovascular side effects and their anesthetic implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31 (6):2206–26.

7. Palma MR, Vanderlei LC, Ribeiro FE, Mantovani AM, Christofaro DG, Fregonesi CE. The relationship between post-operative time and cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors. *Int J Cardiol.* 2016;224:360-5.
8. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho T, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardivasc.* 2009;24(2):205-17.
9. Litscher G, He W, Yi SH, Wang L. Heart rate variability and complementary medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014:395485.
10. Terathongkum S, Pickler RH. Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *J Vasc Nurs.* 2004; 22(3):78-82
11. Huikuri HV, Makikallio TH, Perkiomaki J. Measurement of Heart Rate Variability by Methods Based on Nonlinear Dynamics. *J Electrocardiol.* 2003;36 [Suppl]:95-9.
12. Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(4):377-84.
13. De Couck M1, 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.
14. Zucker IH, Patel KP, Schultz HD, Li Y-F, Wang W, Pliquet RU. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2004; 32: 107–11.
15. Lynch BM, Friedenreich CM, Winkler EA, Healy GN, Vallance JK, Eakin EG, et al. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time

- with biomarkers of breast cancer risk in postmenopausal women: findings from NHANES (2003-2006). *Breast Cancer Treat Res.* 2011;130 (1):183-94
16. Meneguci J, Santos DAT, Silva RB, Santos RG, Sasaki JE, Tribess S, et al. Comportamento sedentário: conceito, implicações fisiológicas e os procedimentos de avaliação. *Motri.*2015;11(1):160-74.
  17. Zhou Y, Zhao H, Peng C. Association of sedentary behavior with the risk of breast cancer in women: update meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol.* 2015;25(9):687-97.
  18. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(5):879-85.
  19. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Lin TS, Huang YH, Wu CH, et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in overweight but not underweight subjects. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(5):788-94.
  20. Rossi RC, Vanderlei LC, Gonçalves AC, Vanderlei FM, Bernardo AF, Yamada KM, et al. Impact of obesity on autonomic modulation, heart rate and blood pressure in obese young people. *Auton Neurosci.* 2015;193:138-41.
  21. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195166.
  22. Miyagi R, Sasawaki Y, Shiotani H. The influence of short-term sedentary behavior on circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Chronobiol Int.* 2019;36(3):374-80.

23. Drenowatz C, Eisenmann JC, Pfeiffer KA, Welk G, Heelan K, Gentile D, et al. Influence of socio-economic status on habitual physical activity and sedentary behavior in 8- to 11-year old children. *BMC Public Health*. 2010;10:214.
24. 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.e1722.
25. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007;56(11):2655-67.
26. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev*. 2011;12(4):282-94.
27. Pedersen B, Delmar C, Bendtsen MD, Bosaeus I, Carus A, Falkmer U, et al. Changes in Weight and Body Composition Among Women With Breast Cancer During and After Adjuvant Treatment: A Prospective Follow-up Study. *Cancer Nurs*. 2017;40(5):369-76.
28. Robinson PJ, Bell RJ, Davis SR. Obesity is associated with a poorer prognosis in women with hormone receptor positive breast cancer. *Maturitas*. 2014;79(3):279-86.
29. Izumi M, Manabe E, Uematsu S, Watanabe A, Moritani T. Changes in autonomic nervous system activity, body weight, and percentage fat mass in the first year postpartum and factors regulating the return to pre-pregnancy weight. *J Physiol Anthropol*. 2016;35(1):26.

30. Gilder M, Ramsbottom R. Measures of cardiac autonomic control in women with differing volumes of physical activity. *J Sports Sci.* 2008;26(7):781-6.