



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Campus de Presidente Prudente

Jociele Martins Kirizawa

**CONTROLE AUTONÔMICO DO RITMO CARDÍACO E
LEUCEMIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO
CONTROLADO SOBRE IMPACTO DE INCENTIVADORES
RESPIRATÓRIOS NO CONTROLE AUTONÔMICO DO RITMO
CARDÍACO EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA EM
TRATAMENTO.**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Presidente Prudente

2019



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Campus de Presidente Prudente

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

**CONTROLE AUTONÔMICO DO RITMO CARDÍACO E LEUCEMIA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO CONTROLADO SOBRE
IMPACTO DE INCENTIVADORES RESPIRATÓRIOS NO CONTROLE
AUTONÔMICO DO RITMO CARDÍACO EM CRIANÇAS COM
LEUCEMIA EM TRATAMENTO.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP/Campus de Presidente Prudente, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Engrácia Valenti

Mestranda: Jociele Martins Kirizawa

Orientador: Prof. Dr. Vitor Engrácia Valenti

Presidente Prudente

2019

K58c	Kirizawa, Jociela CONTROLE AUTONÔMICO DO RITMO CARDÍACO E LEUCEMIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO CONTROLADO SOBRE IMPACTO DE INCENTIVADORES RESPIRATÓRIOS NO CONTROLE AUTONÔMICO DO RITMO CARDÍACO EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA EM TRATAMENTO / Jociela Kirizawa. – Presidente Prudente, 2019 61 p. : il., tabs. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente Orientador: Vitor Valenti 1. Fisioterapia. 2. Fisioterapia para crianças. 3. Leucemia. I. Título.
------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Presidente Prudente

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: CONTROLE AUTONÔMICO DO RITMO CARDÍACO E LEUCEMIA.

AUTORA: JOCIELE MARTINS KIRIZAWA

ORIENTADOR: VITOR ENGRACIA VALENTI

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

Prof. Dr. VITOR ENGRACIA VALENTI

Departamento de Fonoaudiologia e Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia / Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília

Prof. Dr. RODRIGO DAMINELLO RAIMUNDO

Departamento de Fisiologia e Morfologia e Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde / Faculdade de Medicina do ABC

Profª. Drª. FERNANDA MAIRA AUGUSTO
Pediatria / FAMEMA

Presidente Prudente, 10 de dezembro de 2019

Dedicatória

Dedico esse trabalho às crianças em tratamento do câncer e em especial às crianças que participaram desse estudo.

Dedico também, à memória de minha mãezinha.

Agradecimentos

Inicialmente agradeço à Deus por me dar suporte nesses dois anos de mestrado, por conhecer meus sonhos mais profundos e realiza-los (mesmo que nos 45' do segundo tempo). Nesses dois anos aprendi a confiar nessa “força maior” que nos envolve.

Meus sinceros agradecimentos ao Professor Vitor que de meu veterano passou a ser meu orientador, obrigada por ter embarcado comigo nessa nova proposta de estudo. Além de pesquisa me mostrou sobre persistência, otimismo, solidariedade e principalmente, não se faz pesquisa sozinha. Nunca me esquecerei meus momentos de angústia e ansiedade nos quais eu recebia um “paz e amor no coração” e pensava: “Bom, se o Vitor confia, eu devo confiar também”. Serei eternamente grata pelos anos de convivência e aprendizado.

Gratidão a minha família que me impulsionou e incentivou a realizar esse sonho. Ao meu pai, minhas irmãs, meus sobrinhos que entenderam os momentos de ausência devido a dobradinha: Trabalho + Mestrado. À minha mãe (onde quer que esteja) que sempre me motivou a estudar e evoluir a cada dia.

Aos meus grandes amigos que me ajudaram nesses dois anos: Deborah Hebling, Ângela Morita e especialmente ao Antonio que além de amigo é meu noivo, obrigada pela ajuda de sempre e entender meus “surto”.

A minha colega de mestrado, Giovanna, que me guiou e pela companhia e conversas durante as viagens para Presidente Prudente. Sinto muito saudades!

A minha colega de trabalho, Amanda Cano, por me auxiliar na coleta.

Agradeço aos professores e funcionários da Pós- Graduação, em especial à professora Renata que mudou minha visão sobre didática e aos funcionários André e Lincoln que me auxiliam sempre.

Em especial, quero agradecer à todas as crianças e responsáveis que participaram dessa pesquisa.

Gratidão ao professor Rodrigo Raimundo pelas contribuições valiosas e pela disponibilidade em ser banca dessa dissertação. À professora Fernanda Augusto que me inspira e me ensina desde o início da minha carreira profissional, grata por ser tão acessível e pelas contribuições essenciais nesse trabalho.

Sumário

Lista de abreviações.....	7
Resumo	8
Abstract.....	9
Apresentação	220
Introdução	11
Referências	14
Manuscrito 1	17
A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA É UM MÉTODO CONFIÁVEL PARA INVESTIGAR A DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA EM SUJEITOS COM LEUCEMIA? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA AVALIAR SUA IMPORTÂNCIA NA PRÁTICA CLÍNICA: Variabilidade da Frequência Cardíaca e leucemia	
RESUMO	17
ABSTRACT	17
Introdução.....	18
Método.....	19
Resultado	21
Figura 1. Resultados do processo de pesquisa de acordo com o diagrama de fluxo PRISMA	
Discussão	24
Conclusão	27
Referências	28
APÊNDICE. Tabela 1. Resumo dos estudos selecionados que investigaram VFC na leucemia	
Erro! Indicador não definido.	
Manuscrito 2	36
O IMPACTO DO USO DE INCENTIVADORES RESPIRATÓRIOS NO CONTROLE AUTÔNOMICO DE FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA: Variabilidade da Frequência Cardíaca e Fisioterapia na Leucemia	
Resumo	36
Abstract.....	36
Métodos	39
Intervenções.....	40

Protocolo de cinesioterapia respiratória:	42
Figura 1. Fluxograma do protocolo de cinesioterapia respiratória.....	43
Resultados.....	Erro! Indicador não definido.
Análise estatística	44
Resultados.....	45
Discussão	47
Conclusão	49
Reconhecimento	50
Referências	50
Anexos.....	54
Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética da Unesp – Campus de Marília	54
Apêndices	57
 Apêndice 1. Termo de consentimento livre e esclarecido	 57
Apêndice 2 . Termo de Assentimento	58
Apêndice3. Ficha de Avaliação	61

Lista de abreviações

DA: disfunção autonômica

VFC: Variabilidade da frequência Cardíaca

rMSSD: Raiz quadrada do quadrado médio das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes. Modulação parassimpática

pNN50: Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos. Modulação parassimpática.

HF: Baixa frequência: Modulação respiratória e Modulação parassimpática.

LF: Baixa frequência. Modulação conjunta, com predominância da modulação simpática

LF/HF: Relação entre componentes de baixa e alta frequência. Caracterização do balanço simpato – vagal sobre o coração.

SD1: dispersão de pontos perpendiculares à linha de identidade, registro instantâneo de batimento a batimento. Modulação parassimpática.

SD2: Pontos de dispersão ao longo da linha de identidade, registro de longo prazo.

0V: Nenhuma variação. (3 símbolos iguais, por exemplo, 222 ou 444). Modulação simpática.

2UV: Duas variações ao contrário. (Os 3 símbolos formam um pico ou um vale, por exemplo, 3,5,3 ou 4,1,2). Modulação parassimpática.

FC: Frequência Cardíaca

FR: Frequência Respiratória

PA: Pressão Arterial

SpO2: Saturação periférica de oxigênio

PINS max: Pressão Inspiratória Máxima

PEX max: Pressão Expiratória Máxima

Resumo

A função cardiovascular autonômica é prejudicada durante o tratamento e a recuperação da leucemia. Nesse contexto, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida não invasiva que descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) influenciados pelo sistema nervoso autônomo. Revisamos a literatura mostrando as alterações da VFC em indivíduos com leucemia. Os artigos foram eleitos nas cinco bases de dados eletrônicas: Medline, Base de Dados de Evidência Fisioterapêutica – PEDro, Ensaios Clínicos Cochrane, Scientific Electronic Library Online - SciELO e Excerpta Medica dataBASE - EMBASE. Nove estudos foram incluídos. Indivíduos submetidos a tratamento para leucemia e sobreviventes reduziram a VFC, significando diminuição do controle vagal da frequência cardíaca. A VFC é reduzida em indivíduos com leucemia que evoluem para a neuropatia secundária à quimioterapia, acompanhada de disfunção cardíaca. Nossa revisão reforça o uso da VFC para avaliar a função autonômica e colaborar para direcionar o tratamento em indivíduos com leucemia. Considerando que o controle autonômico da frequência cardíaca (FC) está alterado no câncer e que o esforço respiratório subsequente pode sobrecarregar o coração, nosso objetivo foi avaliar o efeito de uma sessão de fisioterapia respiratória na regulação autonômica da FC em crianças com leucemia, a fim de confirmar sua segurança. Foram selecionadas crianças com leucemia ($n = 8$) e crianças saudáveis ($n = 11$), que foram submetidas a uma sessão de fisioterapia respiratória. Usamos Respirom infantil (NCS, Brasil), Voldyne infantil (HUDSON RCI, EUA) e Shaker (NCS, Brasil) como dispositivos respiratórios. Os protocolos de exercícios respiratórios foram fundamentados em três protocolos padronizados. A variabilidade da FC (VFC) foi analisada antes, no primeiro minuto e 5 a 10 minutos após a intervenção. Não houve mudança entre repouso e recuperação da intervenção na VFC (rMSSD - Controle: $p = 0,8111$, Leucemia: $p = 0,1197$, entre os grupos: $p = 0,6574$; SD1 - Controle: $p = 0,8111$, Leucemia: $p = 0,131$, entre os grupos: $p = 0,6556$; 0V - Controle: $p = 0,3679$, Leucemia: $p = 0,3553$, entre os grupos: $p = 0,7421$; 2UV - Controle: $p = 0,3679$, Leucemia: $p = 0,2359$, entre os grupos: $p = 0,4007$). A HF diminuiu 0 a 1 minuto após a intervenção no grupo com leucemia ($p = 0,0303$) e nenhuma alteração foi observada no grupo controle entre o repouso versus a recuperação da intervenção ($p = 0,9761$). Nenhuma mudança significativa foi observada na HF entre os grupos ($p = 0,8700$). Uma sessão de fisioterapia respiratória não alterou significativamente o controle autonômico da FC em crianças com leucemia.

Palavras Chaves: Fisioterapia, Fisioterapia Respiratória, Leucemia, Crianças, Variabilidade da frequência cardíaca, sistema nervoso autônomo.

Abstract

Autonomic cardiovascular function is impaired during leukemia treatment and recovery. In this context, heart rate variability (HRV) is a noninvasive measure describing the oscillations of the intervals between consecutive heart beats (RR intervals) influenced by the autonomic nervous system. We reviewed the literature showing HRV changes in individuals with leukemia. The articles were chosen from five electronic databases: Medline, Physiotherapeutic Evidence Database - PEDro, Cochrane Clinical Trials, Scientific Electronic Library Online - SciELO and Excerpta Medica dataBASE - EMBASE. Nine studies were included. Subjects undergoing treatment for leukemia and survivors reduced HRV, meaning decreased vagal control of heart rate. HRV is reduced in individuals with leukemia who progress to neuropathy secondary to chemotherapy, accompanied by cardiac dysfunction. Our review reinforces the use of HRV to assess autonomic function and collaborate to direct treatment in individuals with leukemia. Considering that autonomic control of heart rate (HR) is altered in cancer and that subsequent breathing effort can overload the heart, our objective was to evaluate the effect of a respiratory physiotherapy session on the autonomic regulation of HR in children with leukemia, in order to confirm its safety. We selected children with leukemia (n = 8) and healthy children (n = 11) who underwent a respiratory physiotherapy session. We use Infant Respirom (NCS, Brazil), Infant Voldyne (HUDSON RCI, USA) and Shaker (NCS, Brazil) as breathing devices. The breathing exercise protocols were based on three standardized protocols. HR variability (HRV) was analyzed before, in the first minute and 5 to 10 minutes after the intervention. There was no change between rest and HRV intervention recovery (rMSSD - Control: $p = 0.8111$, Leukemia: $p = 0.1197$, between groups: $p = 0.6574$; SD1 - Control: $p = 0.8111$, Leukemia: $p = 0.131$, between groups: $p = 0.6556$, 0V - Control: $p = 0.3679$, Leukemia: $p = 0.3553$, between groups: $p = 0.7421$; 2UV - Control: $p = 0.3679$, Leukemia: $p = 0.2359$, between groups: $p = 0.4007$). The HF decreased 0 to 1 minute after intervention in the leukemia group ($p = 0.0303$) and no change was observed in the control group between rest versus intervention recovery ($p = 0.9761$). No significant changes were observed in HF between groups ($p = 0.8700$). One session of respiratory physiotherapy did not significantly alter the autonomic control of HR in children with leukemia.

Keywords: Physiotherapy, Respiratory Physiotherapy, Leukemia, Children, Heart rate variability, Autonomic nervous system.

Apresentação

Este é um modelo alternativo de dissertação e contempla a pesquisa intitulada: **“Controle autonômico do ritmo Cardíaco e leucemia: Uma revisão Sistemática e Estudo controlado sobre o impacto de incentivadores respiratórios no controle autonômico do ritmo cardíaco em crianças com leucemia em tratamento”** realizada no Centro de Estudos do Sistema Nervoso Autônomo da Faculdade de Filosofia e Ciências – FFC/Unesp Campus Marília.

Em concordância com as normas do modelo alternativo do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, a presente dissertação está dividida da seguinte forma:

- ➔ Introdução, contendo a contextualização do tema pesquisado;
- ➔ **Artigo I: Kirizawa, JM; Aber, C; Garner, DM; Valenti VE. “A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA É UM MÉTODO CONFIÁVEL PARA INVESTIGAR A DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM SUJEITOS COM LEUCEMIA? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA AVALIAR SUA IMPORTÂNCIA NA PRÁTICA CLÍNICA.** Publicado na Revista Suportive Cancer in Care.
- ➔ **Artigo II: Kirizawa, JM; GARNER, DM; Valenti VE. “IMPACTO DO USO DE INCENTIVADORES RESPIRATÓRIOS NO CONTROLE AUTONÔMICO DE FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA: *Variabilidade da Frequência Cardíaca e Fisioterapia na Leucemia*”,** que será submetido para análise ao periódico Clinical Oncology;
 - Conclusões e referências de cada artigo;
 - Apêndices

Os artigos estão escritos conforme as normas para apresentação da dissertação. Antes de serem submetidos aos periódicos, serão formatados às respectivas normas das revistas.

Introdução

O sistema hematológico é formado pelo sangue e pela medula óssea. Sua função é carregar substâncias para manter o bom funcionamento do organismo, como glicose, vitaminas, aminoácidos, hormônios e substâncias excretadas pelos rins (HALL, JOHN EDWARD; GUYTON, 2017).

As células vermelhas são responsáveis por carrear oxigênio, tal como hemoglobina e eritrócitos. As células brancas são representadas pelos leucócitos e estão relacionadas com a defesa do organismo. Já as plaquetas tem papel importante na cascata de coagulação (HALL, JOHN EDWARD; GUYTON, 2017)

A leucemia é uma doença hematológica maligna que afeta a formação das células sanguíneas na medula óssea (POKHAREL, 2012). É caracterizada pela proliferação e acúmulo de células cancerígenas no sangue, medula óssea, linfonodos e baço (HALLEK, 2019).

Podem ser classificadas em agudas, quando a proliferação e mutação ocorrem nas células blásticas ou crônicas quando a proliferação e mutação ocorrem nas células clásticas (POKHAREL, 2012). Também podem ser classificadas de acordo com a origem celular: leucemia mieloide ou leucemia linfóide (POKHAREL, 2012).

Na leucemia mieloide aguda a proliferação ocorre nas células mieloblásticas, sendo esse tipo mais comum em adultos com idade média para diagnóstico de 67 anos (O'DONNELL et al., 2017). Já a leucemia linfóide aguda é mais comum em crianças e a principal causa de morte secundária ao câncer, o pico ocorre em crianças entre 3 a 5 anos. A mutação e proliferação ocorre nas células linfoblásticas (HUNGER; MULLIGHAN, 2015). Em menor incidência e gravidade estão as leucemias crônicas, divididas em mieloide crônica, a proliferação ocorre nas células mieloides maduras e as leucemias linfóides crônicas onde a proliferação e maturação ocorrem nas células linfóides já diferenciadas (POKHAREL, 2012).

Os principais sinais e sintomas são sangramento, palidez, fadiga, anemia, coagulopatia e infecções recorrentes (DE KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016; O'DONNELL et al., 2017; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017). A presença desses sinais e sintomas, especialmente a fadiga, que permanece pós tratamento, podem limitar a participação dessas crianças em atividades recreativas e físicas (HUANG; NESS, 2011).

O diagnóstico é feito através da anamnese, presença dos sinais e sintomas, hemograma, contagem e análise das células sanguíneas, análise histológica das células

brancas, análise da medula óssea (HALLEK, 2019; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; O'DONNELL et al., 2017).

Como fatores de risco para desenvolvimento da leucemia estão relacionadas a pré-disposição genética, exposição a agentes radioativos, solventes químicos (O'DONNELL et al., 2017) e a alterações cromossômicas, como por exemplo, trissomia do 21 e trissomia do 12 (HALLEK, 2019).

O protocolo do tratamento é realizado através de fármacos antineoplásicos, que tem a função de destruir as células cancerosas e requer avaliação constante da resposta à terapêutica (SILVA; SOUSA; CARDOSO, 2018). Alguns efeitos colaterais dos antineoplásicos são seus efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular (CARU et al., 2019; CHUANG et al., 2011).

Dentro desse contexto, a modulação do coração é realizada por uma completa interação entre o sistema autônomo nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP), por meio de barorreceptores, quimioceptores, modificações na respiração entre outros (HALL, JOHN EDWARD; GUYTON, 2017). A modulação simpática está relacionada com situação de stress e acontece em todo o miocárdio, fazendo com que haja aumento da frequência Cardíaca (FC), já a parassimpática exerce papel de contrabalanço ao SNS, ocorre principalmente no nó sinusal e nó atrioventricular (ACHARYA et al., 2006; HALL, JOHN EDWARD; GUYTON, 2017; SIMÓ et al., 2018).

Sujeitos que passaram por tratamento do câncer estão mais suscetíveis a desenvolverem disfunção autonômica (DA) e por conseguinte desenvolver doenças cardiovasculares (ADAMS et al., 2015). Avaliar a DA no paciente com câncer tem sido um desafio devido aos múltiplos fatores que podem influenciar (doenças associadas, idade, por exemplo) (ADAMS et al., 2015), mas é de suma importância sua avaliação, visto que inicialmente essas alterações podem ser subclínicas (SIMÓ et al., 2018). Entretanto, é relevante entender a DA no câncer e o risco de desenvolver doenças cardiovasculares para desenvolver terapias protetivas adicionais (ADAMS et al., 2015).

A DA secundária a quimioterapia é pouco explorada, porém pode levar a aumento da frequência cardíaca de repouso, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e surgimento de arritmia (SIMÓ et al., 2018).

A VFC é a mensuração da medida dos intervalos R –R, no traçado do eletrocardiograma, pode ser utilizada como ferramenta de avaliação do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e reflete a saúde do coração (VANDERLEI et al., 2009). No câncer, a VFC tem sido relacionada com o prognóstico da doença, indivíduos com maior VFC apresentam maior tempo de vida e menor gravidade da doença (ZHOU et al., 2016).

Em um estudo de revisão prévio, foi sinalizado que sujeitos com leucemia apresentam diminuição da VFC, podendo evoluir para neuropatia. A VFC pode ser utilizada como ferramenta para avaliar DA em pacientes com leucemia (KIRIZAWA et al., 2019).

A progressão do câncer é influenciada pela predominância da atividade simpática, o estresse oxidativo e a resposta inflamatória (COUCK; CAERS, 2018). O nervo vago, através de suas fibras aferentes leva informação sobre o tumor para o cérebro, a resposta é ativação eferente de neurônios que diminuem a atividade simpática, o estresse oxidativo e as citocinas inflamatórias, levantando a hipótese de que a estimulação vagal pode ser coadjuvante no tratamento do câncer (COUCK; CAERS, 2018; GIDRON; PERRY; GLENNIE, 2005).

O tratamento do câncer está associado a efeitos tardios, dentre eles o comprometimento cardiopulmonar, sequelas musculoesqueléticas e função neurológica (KAWASHIMA et al., 2006). Conhecendo os comprometimentos futuros, hoje não se pensa apenas na sobrevivência, mas também na qualidade de vida pós-tratamento (HUANG; NESS, 2011).

O campo de atuação da fisioterapia em oncologia é vasto, além do seu objetivo primário de manter e preservar a funcionalidade exerce papel importante no manejo de dor oncológica (RANZI et al., 2019) e do linfedema (HSIAO et al., 2015).

Com objetivo de avaliar os efeitos da cinesioterapia motora e respiratória na dor oncológica, foram selecionados 40 sujeitos hospitalizados, em tratamento do câncer e com queixa de dor. Os resultados demonstraram que os sujeitos que recebam pelo menos seis atendimentos fisioterapêuticos referiram melhora na dor (RANZI et al., 2019). Mulheres mastectomizadas que receberam atendimento e orientações fisioterapêuticas apresentaram menor grau de linfedema (HSIAO et al., 2015).

Em pacientes com câncer de pulmão, a fisioterapia respiratória e motora mostra ser benéfica antes, durante e após o tratamento. Os sujeitos que participaram da reabilitação apresentaram menores efeitos deletérios do tratamento e o índice de mortalidade caiu (GRANGER, 2016).

Em crianças com leucemia, a capacidade funcional e a qualidade de vida estão diminuídas quando comparado ao seu controle (SAN JUAN et al., 2008). Em contrapartida, a reabilitação dessas crianças parece ser benéfica, com ganhos de força muscular, mobilidade, capacidade funcional e qualidade de vida (SAN JUAN et al., 2007).

Desta maneira, a fisioterapia respiratória utiliza-se de recursos terapêuticos como incentivadores inspiratórios, que embora não haja consenso sobre sua efetividade (DO NASCIMENTO JUNIOR et al., 2014; OVEREND et al., 2001) é amplamente utilizado na

prática clínica. A sua efetividade é questionada, pois os estudos analisados são de baixa qualidade, com metodologia e protocolo diversificado, dificultando a análise e conclusão. Além disso, os incentivadores respiratórios são avaliados em sua grande maioria em pós-operatório de cirurgias (DO NASCIMENTO JUNIOR et al., 2014).

Considerando os efeitos deletérios do câncer e da quimioterapia nos sistemas autonômico, muscular e respiratório, os benefícios da fisioterapia e a escassez de estudos que avaliam a influência de incentivadores respiratórios na VFC em crianças com leucemia, o presente estudo propõe avaliar o uso de incentivadores respiratórios em crianças em tratamento da leucemia.

Referências

- ACHARYA, U. R.; JOSEPH, K. P.; KANNATHAL, N.; LIM, C. M.; SURI, J. S. Heart rate variability: A review. **Medical and Biological Engineering and Computing**, 17. dez. 2006. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11517-006-0119-0>>. .
- ADAMS, S. C.; SCHONDORF, R.; BENOIT, J.; KILGOUR, R. D. Impact of cancer and chemotherapy on autonomic nervous system function and cardiovascular reactivity in young adults with cancer: a case-controlled feasibility study. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, p. 414, 2015. ??? Disponível em: <???>. .
- COUCK, M. DE; CAERS, R. Why we Should Stimulate the Vagus Nerve in Cancer. , v. 3, p. 2–5, 2018.
- GIDRON, Y.; PERRY, H.; GLENNIE, M. Does the vagus nerve inform the brain about preclinical tumours and modulate them? **The Lancet Oncology**, v. 6, n. 4, p. 245–248, 2005. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204505700966>>. .
- GRANGER, C. L. Physiotherapy management of lung cancer. **Journal of Physiotherapy**, v. 62, n. 2, p. 60–67, 2016. Korea Institute of Oriental Medicine. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphys.2016.02.010>>. .
- HALL, JOHN EDWARD; GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. 13^o ed. Rio de Janeiro, 2017.
- HALLEK, M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. **American Journal of Hematology**, v. 94, n. 11, p. 1266–1287, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25595>>. .
- HSIAO, P.-C.; HONG, R.; CHOU, W.; LU, S.-R. Role of physiotherapy and patient education in lymphedema control following breast cancer surgery. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 11, p. 319, 2015. Disponível em: <<http://www.dovepress.com/role-of-physiotherapy-and-patient-education-in-lymphedema-control-foll-peer-reviewed-article-TCRM>>. .
- HUANG, T.-T.; NESS, K. K. Exercise Interventions in Children with Cancer: A Review. **International Journal of Pediatrics**, v. 2011, p. 1–11, 2011. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2011/461512/>>. .
- HUNGER, S. P.; MULLIGHAN, C. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. (D. L. Longo, Org.) **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 16, p. 1541–1552, 2015. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1400972>>. .
- KAWASHIMA, T.; HUDSON, M. M.; MEADOWS, A. T.; et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. , p. 1572–1582, 2006.
- KIRIZAWA, J. M.; GARNER, D. M.; ARAB, C.; VALENTI, V. E. Is heart rate variability a valuable method to investigate cardiac autonomic dysfunction in subjects with leukemia? A systematic review to evaluate its importance in clinical practice. **Supportive Care in Cancer**, 2019. Supportive Care in Cancer. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00520-019-05047-x>>. .
- DE KOUCHKOVSKY, I.; ABDUL-HAY, M. ‘Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update’. **Blood Cancer Journal**, 1. jul. 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/bcj201650>>. .
- DO NASCIMENTO JUNIOR, P.; MÓDOLO, N. S. P.; ANDRADE, S.; et al. Incentive spirometry for prevention of postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery. **Cochrane**

Database of Systematic Reviews, v. 2014, n. 2, 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006058.pub3>>. .

O'DONNELL, M. R.; TALLMAN, M. S.; ABBOD, C. N.; et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 15, n. 7, p. 926–957, 2017. Disponível em: <<https://jnccn.org/doi/10.6004/jnccn.2017.0116>>. .

OVEREND, T. J.; ANDERSON, C. M.; LUCY, S. D.; et al. The effect of incentive spirometry on postoperative pulmonary complications: A systematic review. **Chest**, 2001. The American College of Chest Physicians. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.3.971>>. .

POKHAREL, M. Leukemia : A Review Article. **International Journal of Advanced Research in Pharmacuetical & Bio Sciences**, v. 2, n. 3, p. 397–407, 2012. Disponível em: <www.ijarpb.com>. .

RANZI, C.; BARROSO, B. F.; PEGORARO, D. R.; et al. Effects of exercises on pain and functional capacity in hospitalized cancer patients. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 2, n. 3, p. 255–259, 2019. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2595-0118.20190045>>. .

SAN JUAN, A.; CHAMORRO-VIÑA, C.; MATÉ-MUÑOZ, J.-L.; et al. Functional Capacity of Children with Leukemia. **International Journal of Sports Medicine**, v. 29, n. 2, p. 163–167, 2008. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-964908>>. .

SAN JUAN, A. F.; FLECK, S. J.; CHAMORRO-VIÑA, C.; et al. Effects of an Intrahospital Exercise Program Intervention for Children with Leukemia. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, n. 1, p. 13–21, 2007. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00005768-200701000-00004>>. .

SILVA, C. S.; SOUSA, R. R.; CARDOSO, R. O. Leucemia linfocítica aguda na infância e suas complicações. **Rev Inic Cient e Ext**, v. 1, n. 2, p. 109–13, 2018.

SIMÓ, M.; NAVARRO, X.; YUSTE, V. J.; BRUNA, J. Autonomic nervous system and cancer. **Clinical Autonomic Research**, v. 28, n. 3, p. 301–314, 2018. Springer Berlin Heidelberg. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10286-018-0523-1>>. .

TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. **Blood cancer journal**, v. 7, n. 6, p. e577, 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/bcj.2017.53>>. .

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D. DE; GODOY, M. F. DE. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76382009000200018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. .

ZHOU, X.; MA, Z.; ZHANG, L.; et al. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 89, p. 20–25, 2016. Elsevier B.V. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.08.004>>. .

Manuscrito 1

A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA É UM MÉTODO CONFIÁVEL PARA INVESTIGAR A DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM SUJEITOS COM LEUCEMIA? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA AVALIAR SUA IMPORTÂNCIA NA PRÁTICA CLÍNICA: Variabilidade da Frequência Cardíaca e leucemia

RESUMO

A função cardiovascular autonômica é prejudicada durante o tratamento e a recuperação da leucemia. Nesse contexto, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma medida não invasiva que descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) influenciados pelo sistema nervoso autônomo. Revisamos a literatura mostrando as alterações da VFC em indivíduos com leucemia. Os artigos triados na revisão atual foram selecionados de dezembro de 2017 até março de 2018, e a buscamos artigos em língua inglesa, publicados em periódicos, revisados por pares, com amostras de idade adulta e infantil. Os artigos foram eleitos nas cinco bases de dados eletrônicas: Medline, Base de Dados de Evidência Fisioterapêutica – PEDro, Ensaios Clínicos Cochrane, Scientific Electronic Library Online - SciELO e Excerpta Medica dataBASE - EMBASE. Nove estudos foram incluídos. Indivíduos submetidos a tratamento para leucemia e sobreviventes reduziram a VFC, significando diminuição do controle vagal da frequência cardíaca. A VFC é reduzida em indivíduos com leucemia que evoluem para a neuropatia secundária à quimioterapia, acompanhada de disfunção cardíaca. Nossa revisão reforça o uso da VFC para avaliar a função autonômica e colaborar para direcionar o tratamento em indivíduos com leucemia.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Autônomo; Fisiologia Cardiovascular; Frequência cardíaca; Leucemia

ABSTRACT

Impaired cardiovascular and autonomic function during treatment and during recovery from leukemia has been indicated. In this context, heart rate variability (HRV) is a non-invasive measure that describes the oscillations of the intervals between consecutive heart beats (RR intervals); influenced by the autonomic nervous system. We intend to review literature showing HRV changes in leukemia subjects. The articles selected in the current review were attained up to March 2018, and the search was limited to articles in English language,

published in peer-reviewed journals, with both adult and child age samples. The articles were investigated in the five electronic databases: PubMed, Physiotherapy Evidence Database – PEDro), Cochrane Clinical Trials, Scientific Electronic Library Online - SciELO and Excerpta Medica dataBASE – EMBASE. Toward the end of the research, 9 studies were included. Subjects undergoing treatment for leukemia have reduced HRV, signifying decreased vagal control of heart rate. The subjects that undertook leukemia treatment and their survivors experienced a reduction in HRV with subsequent recovery, but the recovery time is ill defined. HRV is reduced in leukemia subjects who advance to neuropathy secondary to chemotherapy, accompanied by cardiac dysfunction. We reinforce the use of HRV to evaluate autonomic function and help to plan treatment in leukemia subjects.

Keywords: Autonomic Nervous System; Cardiovascular Physiology; Heart Rate; Leukemia,

Introdução

A leucemia é a principal neoplasia que afeta crianças e adolescentes em todo o mundo. Sua incidência é de 25 % a 30% e tem dois picos de idade: O primeiro entre três e sete anos e o segundo ocorre após os quarenta anos de idade. Os fatores de risco para leucemia estão relacionados com a idade, resposta à quimioterapia e ainda identificação das alterações genéticas tem facilitado o refinamento do tratamento e do prognóstico individual. (BARBOSA et al., 2002; POKHAREL, 2012; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

A leucemia é uma doença hematológica maligna e progressiva que se origina na medula óssea onde as células do sangue são produzidas, ocorrendo proliferação e mutações dessas células. É classificado como aguda (95%) ou crônica (5%). (POKHAREL, 2012).

Leucemias agudas são altamente agressivas, necessitando de tratamento precoce. Como uma característica distintiva, Leucemias Agudas apresentam uma rápida proliferação de células blásticas jovens. Leucemias crônicas, são caracterizadas por proliferação de células maduras, sua progressão normalmente é mais lenta. (POKHAREL, 2012; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017). O tipo mais prevalente é o linfoblástico, sendo que a leucemia linfóide aguda representa quase 80% dos casos em crianças. As principais manifestações clínicas são febre, sangramento, anemia, fadiga e infecções recorrentes. (DE KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016; POKHAREL, 2012). Em adultos, o tipo mais prevalente é a leucemia mieloide aguda, a qual representa 90% dos casos. (SILLA et al., 2010). As pessoas em tratamento da leucemia apresentam comprometimento cardiovascular e autonômico, podendo

apresentar recuperação após finalização do tratamento. (KAMATH et al., 1998; NAZIR et al., 2017; NEVRUZ et al., 2007).

Deste modo, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método não - invasivo que descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos (intervalos RR no traçado do eletrocardiograma), e é influenciada pelo sistema nervoso autônomo. Sua aplicabilidade é vasta e é capaz de identificar fenômenos relacionados à função autonômica em indivíduos saudáveis, bem como em doenças. (ACHARYA et al., 2006; CHUDUC; NGUYENPHAN; NGUYENVIET, 2013).

Sujeitos com leucemia apresentam VFC diminuída, caracterizando disfunção autonômica, podendo ser resultado do câncer ou do seu tratamento. (GUO et al., 2013; NEVRUZ et al., 2007).

Foi realizado um estudo com 651 sujeitos com doenças malignas hematológicas submetidos à avaliação cardíaca (através de holter 24 horas) entre 2008 e 2011. Este estudo propôs uma associação entre a VFC e o tempo de sobrevida do sujeito (GUO et al., 2015).

Tendo em vista a interação entre câncer, quimioterapia e VFC previamente descrita, levantamos as seguintes questões: qual é a evidência dos efeitos da leucemia sobre a VFC? Existe uma relação entre os tratamentos da leucemia e a VFC? A VFC é um método viável para avaliar disfunção autonômica em indivíduos com leucemia? Para responder a estas questões, foi realizada uma revisão sistemática para investigar o uso da VFC na leucemia.

Método

Foi realizada uma revisão sistemática seguindo as recomendações do *The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses statement* (PRISMA) (LIBERATI et al., 2009) [12].

Fontes de informação

A busca dos artigos da atual revisão foi realizada de dezembro de 2017 até março de 2018. Selecionamos artigos publicados até Março de 2018. A busca foi limitada a artigos no idioma Inglês, publicado em revistas e jornais, e com amostras de adultos e crianças. Os artigos foram investigados em cinco bases de dados eletrônicas: PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Banco de Dados de Evidência em Fisioterapia - PEDro (<https://www.pedro.org.au/>), Ensaios Clínicos Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com>), Scientific Electronic Library Online - SciELO

(<http://www.scielo.org>) e Excerpta Medica dataBASE - EMBASE (<https://www.embase.com>).

Estratégia de busca, critérios de inclusão e exclusão

Os termos seguintes foram aplicados para a combinação de grupos de descritores: "sistema autonômico nervoso", "VFC", "sistema nervoso simpático", "nervo vago", "sistema nervoso parassimpático", "leucemia" e "humanos". O operador booleano "AND" foi utilizado no agrupamento dos sinônimos dos descritores do mesmo grupo.

Devido à escassez de estudos sobre o tema, as pesquisas foram realizadas sem um limite para o ano de publicação. Nenhum filtro foi necessário para selecionar os estudos.

Iniciamos uma seleção de títulos relacionados com o tema, baseada em evidências que relacionavam a VFC com a leucemia. Duplicações e manuscritos que incluíram outros tipos de cânceres foram excluídos. Em sequência, foram selecionados os artigos que abordaram VFC em sujeitos com leucemia. Excluímos resumos não relacionados com o tema em questão. Os textos completos foram lidos, sendo excluídos os que não se adequaram aos critérios de inclusão da revisão atual. Também buscamos artigos nas referências dos textos completos.

Para aumentar a confiabilidade na seleção dos artigos, todas as etapas de busca e seleção foram revisadas independentemente por dois pesquisadores e após a leitura dos artigos, chegou-se a um consenso para estabelecer quais artigos deveriam ser considerados (LIBERATI et al., 2009).

Processo de extração de dados

A extração de dados e gerenciamento dos artigos foram realizados em duplicata (dois revisores independentemente). Elegemos os artigos com base no critério PICOS (Sujeito, Intervenção, Controle, Desfecho). (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

Crítérios de elegibilidade

Sujeito

Foram incluídos estudos com humanos que estavam sendo tratados ou foram submetidos a tratamento de leucemia.

Intervenção / Controle

Nós incluímos estudos que avaliaram a VFC em sujeitos com leucemia e sobreviventes, com ou sem um grupo controle (grupo formado por sujeitos saudáveis), além de estudos que avaliaram os efeitos de intervenções farmacológicas e não farmacológicas na VFC.

Desfechos

Os principais desfechos avaliados foram os índices lineares da VFC: rMSSD (raiz quadrada do quadrado médio das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes), SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais), pNN50 (porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos), HF (alta frequência), LF (baixa frequência), relação LF / HF (Relação entre componentes de baixa e alta frequência), SD1 (dispersão de pontos perpendiculares à linha de identidade, registro instantâneo de batida a variabilidade de batida), SD2 (pontos de dispersão ao longo da linha de identidade, registro de longo prazo). Mostrando que a VFC está alterada e diminuída.

Os índices rMSSD, pNN50, HF e SD1 refletem modulação parassimpática. Já o índice LF/HF é sensível ao balanço entre as modulações simpática e parassimpática.

Tipo de estudo

Incluímos qualquer desenho metodológico, no entanto, excluímos comentários e resenhas.

Análise de dados

O principal critério da análise de dados dos estudos selecionados foi referente à inspeção da VFC, explicitamente: descrição do protocolo, coleta de dados, instrumentos e métodos de análise da VFC. Em seguida, os dados foram avaliados com base no tema, considerações éticas (consentimento informado por escrito e um comitê de aprovação ética) e procedimentos de coleta de dados detalhados nos estudos selecionados. Pelo menos dois dos seguintes itens foram necessárias para serem considerados na revisão atual: (a) inclusão e exclusão critérios, (b) Comparação entre grupos, (c) perda de amostra e (d) o tamanho da amostra.

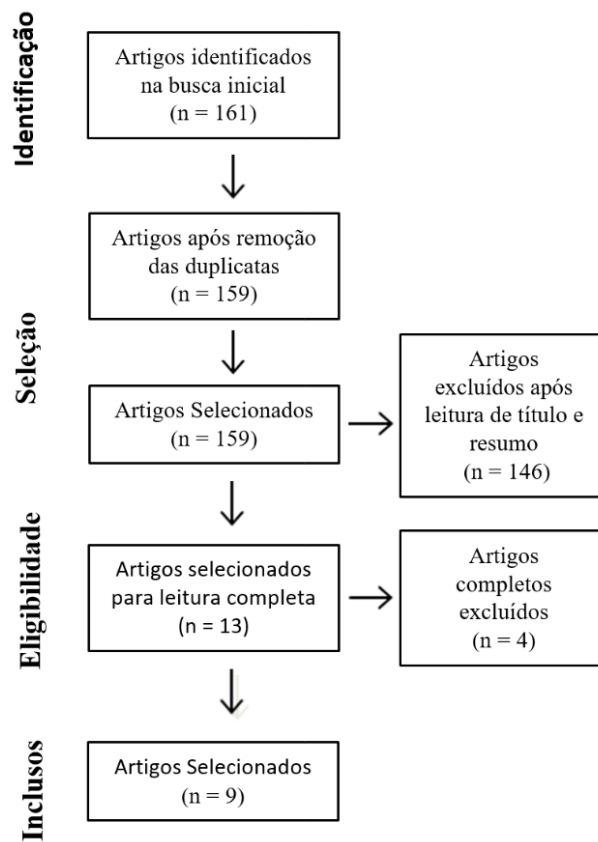
Quanto à força do nível de evidência, nós seguimos recomendações do *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (ATKINS et al., 2004). A principal característica considerada como força de evidência foi desenho do estudo, categorizados como estudos de observação (nível de evidência baixo) e ensaios randomizados (nível de evidência alto). A qualidade do estudo (descrição detalhada do método) e a presença de restrições foram consideradas na análise da força da evidência.

Resultado

Seleção de estudos

Na busca inicial da literatura, identificamos 161 publicações em bases de dados. Depois de retirar os duplicados, 159 tiveram seu título e resumos lidos. Depois da leitura dos títulos e resumos, excluimos 146 artigos que não atendiam os critérios de inclusão, 13 artigos foram lidos na totalidade, sendo retirado 4 artigos completos que não abordaram os critérios. No final da pesquisa, nove estudos foram incluídos. Os revisores aprovaram os nove estudos utilizando os critérios de elegibilidade acima referidos (Figura 1).

Figura 1. Resultados do processo de pesquisa de acordo com o diagrama de fluxo PRISMA (LIBERATI et al., 2009)



Características de estudos

As características específicas de cada estudo foram detalhadas na Tabela 1 com as seguintes informações: nome dos autores, ano; participantes; análise da VFC e resultados principais. Os estudos revisados abordaram os seguintes temas: Quatro manuscritos que avaliaram os efeitos da quimioterapia sobre a modulação autonômica avaliada por meio da VFC; três manuscritos que investigaram a VFC em sobreviventes da leucemia (pós - tratamento) e dois manuscritos que examinaram os efeitos de tratamentos alternativos na VFC em sujeitos com leucemia.

Quimioterapia

Nesta avaliação, quatro artigos dos nove selecionados abordaram o efeito da quimioterapia na modulação autonômica avaliada pela VFC: dois avaliaram o efeito do tratamento com Vincristina, - um medicamento quimioterápico (HIRVONEN et al., 1989; NAZIR et al., 2017), um estudo avaliou o efeito do trióxido de arsênio em um grupo que foi mal sucedido com tratamento quimioterápico tradicional (TAKESHITA et al., 2004), uma investigação avaliou o efeito do transplante de células-tronco hematopoiéticas após tratamento com altas doses de quimioterapia na VFC (POREBA et al., 2014).

Em todos os estudos, a VFC apresentou-se diminuída na leucemia (HIRVONEN et al., 1989; NAZIR et al., 2017; POREBA et al., 2014; TAKESHITA et al., 2004). Além disso, três estudos descreveram que a VFC tende a aumentar gradualmente com a interrupção do tratamento, porém, o tempo de recuperação é mal definido, podendo levar de meses a anos (HIRVONEN et al., 1989; NAZIR et al., 2017; TAKESHITA et al., 2004).

Em um dos estudos os sujeitos apresentaram arritmia e prolongamento da onda QT, possivelmente por dano na regulação autonômica cardíaca (TAKESHITA et al., 2004).

Pós-tratamento

Nessa sessão, três artigos dos nove selecionados avaliaram a VFC em sobreviventes do tratamento da leucemia. Dois estudos tinham um grupo de controle formado por sujeitos saudáveis (KAMATH et al., 1998; NEVRUZ et al., 2007). Os resultados reforçaram o conceito de que o tratamento afeta amplamente o sistema parassimpático. No entanto, a ativação do índice LF na posição ortostática raramente foi observada e a discreta diminuição da FC sugere que pode haver uma alteração no sistema simpático também (KAMATH et al., 1998). Os autores agruparam a população por sexo e compararam o controle com o grupo de leucemia. Os resultados indicaram que o controle autonômico da FC de mulheres jovens e saudáveis é, em conjunto, mais complexo e suscetível a danos causados por substâncias neurotóxicas, como a quimioterapia (KAMATH et al., 1998). Além disso, este estudo reforçou a hipótese de que a regulação neural cardíaca avaliada pela VFC apresenta melhora em indivíduos que têm leucemia tratada, mas não revertida após o término do tratamento (KAMATH et al., 1998).

O estudo conduzido por Zeller *et al*, (2014) avaliou sobreviventes adultos do tratamento da leucemia infantil e os dividiu em dois grupos: o primeiro grupo incluiu sujeitos que sofriam de fadiga crônica, enquanto o segundo grupo, considerado controle era formado por indivíduos que não sofriam de fadiga crônica. O teste Head-up tilt os sujeitos permaneceram

na posição deitada e com 20° de inclinação por 5 minutos em cada posição; a análise da VFC foi realizada através de registro por eletrocardiograma (ECG). Não houve alteração nos resultados entre os grupos. Os autores acreditam que o tempo ou as inclinações aplicadas foram insuficientes para gerar alterações cardiovasculares e autonômicas. (NEVRUZ et al., 2007).

Terapias Alternativas

Nesta análise, dois artigos dos 9 triados, abordaram a VFC e tratamentos alternativos (KEMPER et al., 2008, 2009). A fim de avaliar tratamentos complementares de relaxamento, os autores realizaram dois estudos no mesmo grupo de crianças. O primeiro estudo aplicou terapia com base em troca energética e aplicou uma escala de percepção de estresse como uma ferramenta para avaliar o estado de relaxamento das crianças com leucemia (KEMPER et al., 2009).

Duas avaliações foram realizadas e os sujeitos eram seus próprios controles. Além disso, a técnica foi realizada por uma pessoa desconhecida para as crianças. Houve uma menor ativação simpática após terapias com bases em troca energética quando comparamos com a primeira avaliação. Em contrapartida, não houve efeito significativo na escala de estresse aplicada. Esse estudo foi composto por um grupo de crianças com idade muito variável, sendo assim, em alguns casos, os pais ajudavam as crianças a preencherem a escala de estresse. Por esse motivo, a aplicação dessa escala se tornou um viés, pois a hipótese levantada foi que os pais projetaram seus próprios sentimentos ou não tiveram a sensibilidade de perceber mudanças sutis no temperamento das crianças. Anteriormente, sugeriu-se que a sensação de bem-estar está relacionada ao aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático e diminuição da atividade do sistema nervoso simpático (KEMPER et al., 2009). No segundo estudo, Kemper *et al* (2008) realizou duas avaliações para analisar o impacto da música na sensação de relaxamento na mesma população. Nesse estudo, a escala de estresse apresentou efeitos relaxantes e de bem-estar após terapia com música, enquanto que a VFC apresentou uma diminuição parassimpática do controle da FC.

Um achado inesperado foi a redução da regulação parassimpática do ritmo cardíaco, representada pela banda HF (KEMPER et al., 2008).

Discussão

De modo a fornecer uma análise adequada sobre o uso da VFC na leucemia, foi realizada uma revisão sistemática. Em geral, a análise dos estudos selecionados indicou que:

1) indivíduos com leucemia em tratamento apresentaram redução da VFC, sugerindo diminuição do controle vagal da FC; 2) Os indivíduos que foram submetidos ao tratamento da leucemia e sobreviveram apresentaram redução na VFC com uma recuperação subsequente, mas o tempo ainda está mal definido.

Embora o primeiro artigo desta revisão seja de 1989 (HIRVONEN et al., 1989), a vincristina é uma droga que ainda faz parte do protocolo padrão do tratamento da leucemia e os autores conseguiram formar uma amostra homogênea composta de crianças recém-diagnosticadas com leucemia. Todas as crianças desse estudo iniciaram o tratamento com seis doses de vincristina. Esse tratamento farmacológico mostrou enfraquecer a interação entre respiração e controle autonômico da FC, o que sugere um dano parassimpático em crianças com leucemia. No estudo supracitado, a VFC em crianças com leucemia diminuiu significativamente durante o tratamento com a vincristina. No entanto, esta redução parece ser reversível com a descontinuidade do uso da droga (HIRVONEN et al., 1989).

Recentemente, outro estudo avaliou o efeito de vincristina na neuropatia com foco na disfunção autonômica em crianças com leucemia (NAZIR et al., 2017). Embora a neuropatia periférica tenha sido mais prevalente do que neuropatia autonômica, quando associada ao tratamento com vincristina, as duas condições ocorrerem concomitantemente no estudo. As alterações causadas por esta droga parecem regredir no final do tratamento com vincristina, porém, o tempo de recuperação não é bem definido, podendo levar meses ou anos. Esse estudo selecionou apenas sujeitos que apresentaram neuropatia grave diagnosticada anteriormente e os sujeitos foram selecionados por meio de prontuário médico e não relata em que fase do tratamento os participantes estavam (NAZIR et al., 2017). Por outro lado, esses dados sugerem que a equipe clínica deve realizar avaliações da disfunção autonômica ao longo do tratamento com vincristina, uma vez que é demonstrado que prejudica a função autonômica.

Em contraste, Kamath *et al* (1998) demonstraram que o comprometimento do controle autonômico da FC, induzido por tratamento com radioterapia, não é reversível em sobreviventes que receberam esse tratamento para leucemia.

Um artigo publicado por Nevruz *et al* (2007), reforçou que a VFC está diminuída em indivíduos com leucemia. A investigação foi fundada em análises bioquímicas; os indivíduos com leucemia apresentavam hemoglobina e hematócrito baixos, refletindo um estado anêmico. Sendo assim, eles sugeriram realizar pesquisas com um grupo composto por indivíduos anêmicos para excluir a possibilidade da anemia influenciar a redução da VFC causada pela leucemia. Este artigo verificou um desequilíbrio autonômico em indivíduos com

leucemia e forneceu informações substanciais sobre a predição de neuropatia subclínica em indivíduos com leucemia.

Tendo em mente as várias mudanças que a leucemia induz fisiologicamente, a fadiga crônica é uma das queixas. Zeller *et al* (2014) relataram um score mais alto no questionário de fadiga em indivíduos com leucemia em comparação aos controles. Embora o grupo com leucemia tenha níveis mais baixos de acetilcolina no sangue, sendo esse neurotransmissor do sistema nervoso parassimpático, isso nos levou a hipotetizar uma menor VFC, porém não houve diferença significativa da VFC entre os grupos. No teste de inclinação inicial, os grupos apresentaram as mudanças esperadas, portanto: aumento da pressão arterial e da FC. Possivelmente, se os autores aplicassem outros testes ou protocolos como o teste de estresse em esteira, os resultados poderiam ser diferentes.

Uma vez que a leucemia é uma doença grave e requer um início rápido do tratamento, alguns estudos (POREBA *et al.*, 2014; TAKESHITA *et al.*, 2004) apresentaram algum viés. No estudo de Poreba *et al* (2014), os sujeitos foram submetidos a altas doses de quimioterapia seguida de transplante de células-tronco hematopoiéticas. O estudo demonstrou diminuição significativa da VFC após o recebimento de transplante de células-tronco hematopoiéticas quando comparado antes de receber quimioterapia.

O mesmo estudo relatou alterações na VFC, as quais foram indicadas como relacionadas ao procedimento de transplante (POREBA *et al.*, 2014). No entanto, reconhece-se que a quimioterapia pode causar uma diminuição da VFC (COUNBE; GROARKE, 2018). De modo a clarificar este viés, seria necessária uma avaliação adicional ao final da quimioterapia. No entanto, os sujeitos foram classificados com alto risco de morte e, portanto, esta avaliação adicional não foi possível.

Uma situação semelhante foi investigada por Takeshita *et al* (2004). O estudo avaliou a VFC em indivíduos que não responderam positivamente ao tratamento quimioterápico e iniciaram a terapia diária com trióxido de arsênio. No geral, todos os sujeitos apresentaram redução da VFC, arritmia e prolongamento do intervalo QT, devido a danos na regulação autonômica cardíaca. Os parâmetros examinados na primeira avaliação foram realizados três semanas após o início do tratamento devido à urgência e devido ao risco de morte.

Os resultados apresentados por Kemper *et al* (2008), embora significativos na análise da VFC, quando comparados com a escala de estresse analógico, parecem contraditórios. Vale a pena afirmar que este estudo destacou a dificuldade de se trabalhar com crianças. Os autores elegeram uma escala de estresse reduzida (pensando no tempo adicional que pais e filhos permaneceriam no ambulatório), o que pode ter prejudicado os resultados. Entretanto, não

fizeram menção sobre qual escala utilizaram. Algumas crianças, devido à idade, precisavam de ajuda dos pais para preencher a escala, levantando a hipótese de que os pais projetaram seus próprios sentimentos e / ou não perceberem mudanças sutis no temperamento das crianças (KEMPER et al., 2008, 2009).

Dentro desse contexto, tratamentos alternativos também foram encontrados nesta revisão sistemática. A música foi uma das terapias incluídas (KEMPER et al., 2008). Neste estudo, os autores descreveram a música como um instrumento de relaxamento, reduzindo a ansiedade, fadiga e estresse e aumentando a vitalidade. A diminuição da regulação parassimpática do ritmo cardíaco, representada pela diminuição da banda de HF, pode ser justificada pelo fato de não ser agradável para as crianças permanecerem de 30 a 40 minutos em repouso, ouvindo música desconhecida. Considerando o bem-estar e relaxamento, a fim de familiarizar as crianças com os procedimentos, poderia ter sido realizado mais de uma avaliação e escolhido uma música que as crianças gostassem, elas poderiam ficar mais relaxadas, apresentando resultados positivos (KEMPER et al., 2008).

Outra terapia alternativa utilizada foi terapia com base em troca energética. Os autores avaliaram o impacto dessa intervenção na VFC e no estresse em pacientes com leucemia. Como resultado chave, ele foi incapaz de encontrar influência significativa da terapia com base em troca energética na VFC. Então, devemos ser cautelosos com terapias alternativas para o tratamento do câncer (KEMPER et al., 2009).

A presente revisão oferece alguns pontos importantes a serem levantados. 1) A maioria dos estudos foi composta apenas por voluntários com diagnóstico de leucemia, o que implicou em uma pequena amostra. 2) Com relação às referências citadas, os estudos com amostras maiores, apresentaram diagnóstico de diferentes tipos de câncer e faixas etárias. 3) Não houve ensaios clínicos randomizados ou meta-análises. Consequentemente, esta revisão sistemática não continha estudos de alta evidência, devido a escassez de artigos sobre o tema.

Conclusão

Em resumo, relatamos estudos que avaliaram a VFC em pacientes com leucemia. As referências demonstraram redução da VFC em indivíduos com leucemia que progrediram para neuropatia secundária à quimioterapia, acompanhada de disfunção cardíaca. Assim, a VFC pode ser usada para avaliar o comprometimento autonômico e, se possível, usar estratégias protetoras para evitar maior comprometimento da função autonômica. A relevância do uso da VFC mostrou-se um indicador para avaliar e identificar problemas de saúde relacionados com a função autonômica. Entendemos a VFC como uma ferramenta clínica confiável e

complementar para realizar diagnóstico precoce de disfunção autonômica em leucemia. Portanto, sugerimos o uso da VFC para melhor direcionar o tratamento da função autonômica nesses indivíduos com leucemia.

Referências

ACHARYA, U. Rajendra et al. **Heart rate variability: A review** *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2006. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11517-006-0119-0>>

ATKINS, David et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group.

BMC Health Services Research, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 38, 2004. Disponível em: <<http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-4-38>>

BARBOSA, Cássia M. P. L. et al. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 78, n. 6, p. 481–4, 2002. Disponível em: <<http://www.jped.com.br/Redirect.aspx?varArtigo=903>>

CHUDUC, Hoang; NGUYENPHAN, Kien; NGUYENVIET, Dung. A Review of Heart Rate Variability and its Applications. **APCBEE Procedia**, [s. l.], v. 7, p. 80–85, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apcbee.2013.08.016>>

COUNBE, Ben G. T.; GROARKE, John D. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Cancer. **Current Cardiology Reports**, [s. l.], v. 20, n. 8, p. 69, 2018. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622880042%0Ahttp://dx.doi.org/10.1007/s11886-018-1010-y>>

DE KOUCHKOVSKY, I.; ABDUL-HAY, M. ‘Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update’ **Blood Cancer Journal**, 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/bcj201650>>

GUO, Ying et al. Heart rate variability as a measure of autonomic dysfunction in men with advanced cancer. **European Journal of Cancer Care**, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 612–616, 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/ecc.12066>>

GUO, Ying et al. Prognostic Value of Heart Rate Variability in Patients With Cancer. **Journal of Clinical Neurophysiology**, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 516–520, 2015. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004691-201512000-00014>>

HIRVONEN, Harri E. et al. Vincristine treatment of acute lymphoblastic leukemia induces transient autonomic cardioneuropathy. **Cancer**, [s. l.], v. 64, n. 4, p. 801–5, 1989. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/1097->>

0142%2819890815%2964%3A4%3C801%3A%3AAID-CNCR2820640406%3E3.0.CO%3B2-E>

KAMATH, M. V et al. Cardiac autonomic dysfunction in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. **International journal of oncology**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 635–40, 1998. Disponível em: <<http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.12.3.635>>

KEMPER, Kathi J. et al. Impact of Music on Pediatric Oncology Outpatients. **Pediatric Research**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 105–109, 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1203/PDR.0b013e318174e6fb>>

KEMPER, Kathi J. et al. Impact of healing touch on pediatric oncology outpatients: pilot study. **Journal of the Society for Integrative Oncology**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 12–8, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476730>>

LIBERATI, Alessandro et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Journal of Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 62, n. 10, p. e1–e34, 2009. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435609001802>>

NAZIR, Hanan F. et al. Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Oman: Frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement. **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 64, n. 12, p. e26677, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.26677>>

NEVRUZ, Oral et al. Cardiac autonomic functions are altered in patients with acute leukemia, assessed by heart rate variability. **The Tohoku journal of experimental medicine**, [s. l.], v. 211, n. 2, p. 121–6, 2007. Disponível em: <<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/tjem/211.121?from=CrossRef>>

POKHAREL, Manisha. Leukemia : A Review Article. **International Journal of Advanced Research in Pharmacuetical & Bio Sciences**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 397–407, 2012. Disponível em: <www.ijarpb.com>

POREBA, Małgorzata et al. Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in Patients with Hematologic Malignancies Subjected to High-Dose Chemotherapy in the Course of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Annals of Noninvasive Electrocadiology**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 157–165, 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/anec.12108>>

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucio de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007.

SILLA, Lucia Mariano R. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas e leucemia mieloide aguda: diretrizes brasileiras. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s. l.], v. 32, n. SUPPL. 1, p. 61–65, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000700011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>

TAKESHITA, A. et al. Impairment of heart rate variability control during arsenic trioxide

treatment for acute promyelocytic leukemia. **Leukemia**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 647–648, 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.leu.2403248>>

TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. **Blood cancer journal**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. e577, 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/bcj.2017.53>>

ZELLER, Bernward et al. Chronic fatigue in adult survivors of childhood cancer: associated symptoms, neuroendocrine markers, and autonomic cardiovascular responses. **Psychosomatics**, [s. l.], v. 55, n. 6, p. 621–9, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psym.2013.12.005>>

APÊNDICE. Tabela 1. Resumo dos estudos selecionados que investigaram VFC na leucemia

Artigos selecionados	Participantes do estudo	Análise de VFC	Resultados Principais
Hirvonen <i>et al.</i> 1989	Leucemia linfoblástica aguda tratada com quimioterapia. (cinco homens, quatro mulheres) Faixa etária: 2,5 a 14 anos.	A VFC foi avaliada pelo ECG. Dois testes foram realizados, um foi realizado na primeira dose de Vincristina. O segundo foi realizado entre a quinta e a sexta dose de Vincristina. Acompanhamento da 3ª na 22ª semana. Protocolo: 5 minutos de respiração espontânea, seguida de 2 minutos de respiração profunda e controlada.	A VFC foi reduzida durante o tratamento com recuperação subsequente após o tratamento.
Kamath <i>et al.</i> 1998	Leucemia Grupo : n = 34 (13 mulheres). Faixa etária: 5 a 21 anos. Cinco sujeitos tratados com radiação craniana, sete com radiação cranial fracionária e 21 com radioterapia convencional. Grupo Controle: 34 indivíduos (15 mulheres).	A VFC foi analisada por 24 horas de Holter. Como familiarização, os sujeitos foram ao laboratório e o ECG foi registrado 30 minutos no supino e 10 minutos no ortostatismo.	Supino: ↑ LH / HF e ↑ LF ↓ HF no grupo de leucemia em comparação com o grupo controle ($p < 0,001$). Ortostatismo : ↑ FC, ↑ LH / HF e ↑ LF ↓ HF no grupo controle. Não houve diferença no domínio do tempo da VFC. Ciclo Circadiano: 12-13 PM: ↑ FC no grupo controle. Gênero: Supino, ↓ LF / HF em mulheres do que homens (ambos os grupos). Controle: LF apresentou diferença entre as mulheres ao longo do dia. Leucemia: ↓ HF nas mulheres. Efeito da radiação craniana:

			Diferenças significativas entre pacientes que receberam radiação tradicional e aqueles que receberam radiação hiperfracionária. ↑ LF / HF e ↑ LF foram observados no grupo de radiação convencional comparado ao grupo controle.
Takeshita <i>et al.</i> 2004	Seis indivíduos com leucemia promielocítica aguda que recaíram após o tratamento com quimioterapia. Faixa Etária: Não Informada	Tratamento diário com trióxido de arsênio (mínimo de 25 dias e máximo de 60 dias). A VFC foi avaliada através de holter de 24 horas após três semanas de tratamento e uma semana antes do término do tratamento.	O prolongamento da onda QT apareceu em todos os indivíduos ($p < 0,04$) ↓ VFC: ↓ LF ($p = 0,028$), ↓ SDNN ($p = 0,043$), ↓ RMSSD ($p = 0,042$) e ↓ pNN50 ($p = 0,024$). .
Nevruz <i>et al.</i> 2007	Grupo de intervenção: n = 36 indivíduos com leucemia aguda diagnosticada recentemente. Idade Média 34 ± 16 anos. Grupo controle: 32 sujeitos saudáveis. (9 mulheres). Idade Média: 30 ± 10 anos.	A VFC foi analisada via de Holter 24 horas.	↓ VFC: ↓SDNN, ↓SDANN, ↓ pNN50 ($p < 0,05$).
Kemper <i>et al.</i> 2008	34 sujeitos com análise de VFC nas duas visitas. (82% fem e 18% masc) Idade média: 9.4	Estudo de coorte realizado entre maio de 2004 e maio de 2007. Os sujeitos responderam a uma escala de estresse com a ajuda de seus pais.	Na escala de estresse subjetivo, os participantes deram uma pontuação alta para os pontos positivos e uma pontuação baixa nos pontos negativos na primeira visita. Apenas o item de relaxamento apresentou resultado

	anos 26 casos de leucemia e 8 outros tipos de CA .	A pontuação variou de 0 a 10. A VFC foi analisada.	significativo após a intervenção com a música. HF, $p < 0,01$).
Kemper <i>et al.</i> 2009	Cinco sujeitos com leucemia e um com outro tipo de câncer (três homens). Idade média: $8,7 \pm 4,3$ anos. Estavam em tratamento de manutenção ou consolidação.	Estudo de coorte. Houve 2 visitas. Visita 1: cuidados habituais e descanso em sala silenciosa durante 20 minutos. Visita 2: cuidados habituais e descanso em sala silenciosa, recebendo terapias com bases em troca energética Nas duas visitas, as crianças responderam a um questionário de estresse antes e após o procedimento. A VFC foi analisada.	↓ no estado negativo da escala de estresse após a terapia com bases em troca energética. ↓TP ($p < 0,05$).
Zeller <i>et al.</i> 2014	Grupo de intervenção: $n = 32$ (25 mulheres) sobreviventes de tratamento de leucemia. Idade média: 32,7 anos. Faixa etária: 22,7 a 50,7 anos de idade. Ao controle: $n = 52$ (26 mulheres) sujeitos. Idade média: 34 anos.	Os indivíduos realizaram o teste de inclinação frontal: foram posicionados horizontalmente na mesa ortostática e permaneceram por cinco minutos registrando os intervalos RR e cinco minutos adicionais com uma inclinação de 20 graus. A pressão arterial e a VFC foram analisadas. Os sujeitos também responderam ao questionário de fadiga.	O grupo intervenção apresentou pontuação significativamente maior no questionário de fadiga. Os sintomas autonômicos também melhoraram: ↓ Palpitações ($p < 0,001$), ↓ sensação de calor intermitente e frio ($p < 0,004$), ↓ tontura ($p < 0,02$), ↓ diarreia aquosa ($p < 0,001$) no grupo controle. ↑ Acetilcolina ($p < 0,002$) no grupo controle. ↓ Norepinefrina na urina ($p < 0,017$) no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à VFC.

	Faixa etária: 20,5 a 53,1 anos de idade.	Análise de sangue e urina (Epinefrina, cortisol, norepinefrina) foram feitos.	
Poreba <i>et al.</i> 2014	38 indivíduos com leucemia, 18 com leucemia linfóide e mieloide, sete com linfoma de Hodgkins, sete com mieloma múltiplo. Pacientes com neoplasias hematológicas submetidos a altas doses de quimioterapia, em um curso de transplante de células-tronco hematopoiéticas n = 15 mulheres, n = 23 homens Média de idade: 42,88 ± 13,49.	Primeira coleta: antes do tratamento quimioterápico, seguido do transplante celular. 22 pacientes receberam células autólogas e 16 pacientes receberam células alogênicas ECG e Holter-24 horas foram realizadas para análise da VFC. Segundo coleta: Cerca de 20 dias após a conclusão do transplante de células, seguido de quimioterapia. Holter-24 horas foi repetido para análise da VFC.	Indivíduos com neoplasias hematopoiéticas tratadas com transplante de células-tronco hematopoiéticas evidenciaram diminuição da VFC e da turbulência da FC após administração de células-tronco e quimioterapia.
Nazir <i>et al.</i> 2017	19 sujeitos selecionados pelo prontuário eletrônico de 2006 a 2016 (10 homens). Sobreviventes que receberam a vincristina como quimioterápicos e evoluíram com neuropatia. Faixa Etária: 2 a 14	HEAD-UP TILT (HUT): Os sujeitos foram colocados sobre a mesa ortostática durante cinco minutos e, em seguida, posicionado sobre uma inclinação de 70 graus, mantendo-se nessa posição durante 10 minutos. Os seguintes parâmetros cardiovasculares foram avaliados:	Os autores concluíram que a VFC foi capaz de fornecer informações clínicas significativas em relação à disfunção autonômica.

anos de idade. Frequência cardíaca,
 pressão arterial, volume
 sistólico, resistência
 periférica.
 A VFC foi analisada no
 domínio do tempo.

Lenda: HRV: variabilidade da frequência cardíaca; ECG: eletrocardiograma; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos normais para normais; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; RMSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos normais normais a normais; Índice de VFC: número de todos os intervalos normais a normais dividido pelo máximo de todos os intervalos normais a normais; Relação LF / HF: relação de baixa para alta frequência VLF: frequência muito baixa; SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos normal a normal em todos os períodos de 5 minutos da gravação; PNN50: número de pares de intervalos normal-para-normal sucessivos que diferem em mais de 50 ms , dividido pelo número total de intervalos normal-para-normal; TP: poder total; Senhora : milissegundos; ms²: milissegundos ao quadrado; nu: unidades normalizadas;

Manuscrito 2

O IMPACTO DO USO DE INCENTIVADORES RESPIRATÓRIOS NO CONTROLE AUTONÔMICO DE FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA: Variabilidade da Frequência Cardíaca e Fisioterapia na Leucemia

Resumo

Considerando que o controle autonômico da frequência cardíaca (FC) está alterado na leucemia e que o esforço respiratório pode sobrecarregar o coração, nosso objetivo foi avaliar o efeito de uma sessão de cinesioterapia respiratória na regulação autonômica da FC em crianças com leucemia, a fim de suportar sua segurança. Foram selecionadas crianças com leucemia ($n = 8$) e crianças saudáveis ($n = 11$), que foram submetidas a uma sessão de fisioterapia respiratória. Usamos *Respirom infantil*[®] (NCS, Brasil), *Voldyne infantil*[®] (HUDSON RCI, EUA) e *Shaker*[®] (NCS, Brasil) como incentivadores respiratórios. Os protocolos de exercícios respiratórios foram fundamentados em três protocolos padronizados. A variabilidade da FC (VFC) foi analisada antes, do primeiro ao quinto minuto e 5 a 10 minutos após a intervenção. Não houve mudança entre repouso e recuperação da intervenção na VFC (rMSSD - Controle: $p = 0,8111$, Leucemia: $p = 0,1197$, entre os grupos: $p = 0,6574$; SD1 - Controle: $p = 0,8111$, Leucemia: $p = 0,131$, entre os grupos: $p = 0,6556$; 0V - Controle: $p = 0,3679$, Leucemia: $p = 0,3553$, entre os grupos: $p = 0,7421$; 2UV - Controle: $p = 0,3679$, Leucemia: $p = 0,2359$, entre os grupos: $p = 0,4007$). O HF diminuiu 1 a 5 minutos após a intervenção no grupo com leucemia ($p = 0,0303$) e nenhuma alteração foi observada no grupo controle entre o repouso versus a recuperação da intervenção ($p = 0,9761$). Nenhuma mudança significativa foi observada na HF entre os grupos ($p = 0,8700$). Uma sessão de fisioterapia respiratória alterou significativamente o controle autonômico da FC em crianças com leucemia. Apoiamos a segurança desta intervenção para esses pacientes.

Palavras-chave: Sistema nervoso autônomo; Sistema cardiovascular; Criança; Frequência cardíaca; Leucemia; fisioterapia; variabilidade da frequência cardíaca.

Abstract

Considering that heart rate (HR) autonomic control is impaired in cancer and subsequent respiratory effort may overload the heart; we aimed to evaluate the effect of a respiratory physical therapy session on HR autonomic regulation in children with leukemia in order to

confirm its safety. We selected children with leukemia (n=8) and healthy children (n=11), which were submitted to a session of respiratory physical therapy. We used Spiron Kids (NCS, Brazil), Children's voldyne (HUDSON RCI, USA) and Shaker (NCS, Brazil) as respiratory devices. The respiratory exercise protocols were founded on three standardized protocols. HR variability (HRV) was analyzed before, in the first minute and 5 to 10 minutes after intervention. We recognized no change between rest and recovery from intervention in HRV (rMSSD - Control: $p = 0,8111$, Leukemia: $p = 0,1197$, among groups: $p = 0,6574$; SD1 - Control: $p = 0,8111$, Leukemia: $p = 0,131$, among groups: $p = 0,6556$; 0V - Control: $p = 0,3679$, Leukemia: $p = 0,3553$, among groups: $p = 0,7421$; 2UV - Control: $p = 0,3679$, Leukemia: $p = 0,2359$, among groups: $p = 0,4007$). HF decreased 0 to 1 minute after intervention in the leukemia group ($p = 0,0303$) and no change was observed in the control group between rest versus recovery from intervention ($p = 0,9761$). A respiratory physical therapy session did significantly change autonomic control of HR in children with leukemia..

Keywords: Autonomic nervous system; Cardiovascular system; Child; Heart rate; Leukemia: Physiotherapist; Heart Rate Variability

Introdução

A leucemia é uma doença hematológica maligna que afeta a formação de células sanguíneas pela medula óssea. É caracterizada pela proliferação de células brancas e diminuição de glóbulos vermelhos e plaquetas (POKHAREL, 2012). A leucemia pode ser classificada como aguda, se houver mudança no processo de maturação das células jovens, ou seja, células blásticas, com rápida progressão; como crônica quando os clastos (células maduras) se proliferam incessantemente e com progressão mais lenta (DE KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016; POKHAREL, 2012). Os principais sinais e sintomas são fadiga, perda de massa, sangramento, fraqueza, dor nas articulações, febre, infecções, leucopenia, anemia, dispnéia e problemas cardiovasculares (DE KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

Nesses pacientes, o sistema cardiovascular, pode ser avaliado por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), um método avalia as flutuações dos intervalos entre sucessivas batidas do coração (intervalos RR) no eletrocardiograma e está inter-relacionado a capacidade do coração em se adaptar à estímulos externos. A VFC é influenciada pela atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) no nó sinusal e pode ser usada para avaliar a influência de

doenças, exercícios físicos e medicamentos no SNA (ACHARYA et al., 2006; HALL, JOHN EDWARD; GUYTON, 2017; VANDERLEI et al., 2009). A VFC é uma medida não-invasiva da saúde cardíaca, alta VFC é um indicador de boa saúde, enquanto baixa VFC é um sinal de má adaptação e pode estar relacionada à doenças (ACHARYA et al., 2006; ALBARADO-IBÁÑEZ et al., 2019; SEKIGUCHI et al., 2019; STONE et al., 2012; VANDERLEI et al., 2009).

Em pacientes com leucemia, a VFC é diminuída durante o tratamento (CARU et al., 2019; NEVRUZ et al., 2007) e em pacientes sobreviventes (NAZIR et al., 2017). Tratamento extensivo, doses cumulativas de medicamentos antineoplásicos e a própria doença podem resultar em disfunção autonômica cardíaca (CARU et al., 2019). Embora, Hirvonen *et al* (1989), relataram recuperação da VFC após término do tratamento, estudos adicionais são necessários para melhor compreender esta disfunção autonômica cardíaca no tratamento da leucemia.

Pacientes com leucemia passam por longos tratamentos aliados a sintomas como fadiga, dispnéia, apatia e dor, que podem levar a diminuição das atividades físicas e da vida diária. Nesse cenário, um programa de reabilitação física é imperativo para evitar sarcopenia, e perda geral da funcionalidade (SAN JUAN et al., 2007). Foi demonstrado que cinco dias de internação hospitalar podem danificar o sistema muscular e pulmonar (SILVA et al., 2018).

Dessa forma, a fisioterapia atua na prevenção, manutenção e restauração dos distúrbios funcionais (musculoesquelético e pulmonar) relacionados ao tratamento do câncer (BRUNO BRAZ PEREIRA, 2011). San Juan *et al* (2007) coordenaram um estudo de intervenção hospitalar com duração de 16 semanas, apresentando ganhos significativos na força muscular, mobilidade e pico de consumo de oxigênio ($VO_{2\text{ max}}$), apoiando esta intervenção como uma importante técnica. Esse estudo que durou 12 semanas com crianças com leucemia, associou treinamento de força e aeróbico apresentou resultados vantajosos e nenhum efeito adverso. Os participantes apresentaram ganho substancial na força muscular e na qualidade de vida (PERONDI et al., 2012). Além disso, KIM; SONG; JEE (2017) demonstraram viabilidade e segurança na realização do teste de esforço cardiopulmonar em pacientes com câncer hematológico após serem submetidos à quimioterapia.

Alguns artigos de revisão (BRAAM et al., 2016; HUANG; NESS, 2011) sugerem que as atividades de fisioterapia respiratória e de exercício são seguras e essenciais para manutenção e ganho cardiorrespiratório, composição corporal, flexibilidade, força muscular e qualidade de vida em indivíduos com câncer durante e após o tratamento do câncer. No entanto, não há consenso sobre o protocolo a ser seguido, devido à diversas metodologias

aplicadas e ao pequeno grupo de participantes (BRAAM et al., 2016; HUANG; NESS, 2011). Entretanto, deve-se atentar aos exames bioquímicos dos mesmos, plaquetas, hemoglobina e hematócrito que se reduzidos podem caracterizar contraindicação para terapias de reabilitação (BRUNO BRAZ PEREIRA, 2011).

Consequentemente, não conseguimos localizar estudos que avaliassem a segurança do uso de incentivadores respiratórios em crianças submetidas ao tratamento de leucemia. Portanto, nós levantamos a questão: Considerando-se que os pacientes com leucemia têm alteração da VFC, um protocolo de cinesioterapia respiratória causa sobrecarga autonômica neste grupo? Nesse sentido, para tentar resolver essa questão, nosso objetivo é analisar os efeitos agudos de um protocolo de incentivadores respiratórios no controle autonômico da FC em crianças com leucemia.

Métodos

Desenho experimental

Este é um estudo de caso-controle. Incluímos crianças e adolescentes que realizam tratamento de leucemia e crianças e adolescentes saudáveis selecionados de fevereiro a julho de 2018. O projeto foi inscrito no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9cvrrs/> / Protocolo número: RBR-9d5cr6. Este estudo foi concluído no Ambulatório de Onco-Hematologia de Marília, SP, Brasil .

Participantes

Recrutamos crianças com leucemia e crianças saudáveis. O grupo leucemia (GL) foi composta por 10 crianças e adolescentes (três meninos, quatro a 11 anos de idade) com leucemia sob tratamento no Ambulatório de Onco-Hematologia. Optamos por excluir duas crianças que estavam em uso de vincristina como medicamento quimioterápico e apresentaram resposta autonômica diferente. Ao final, o grupo GL foi composto por oito crianças. Todas as crianças e adolescentes que passaram pelo ambulatório foram convidadas a participar e todos aceitaram o convite. Como critério de exclusão, os sujeitos não podiam ter doenças neurológicas, musculoesqueléticas, renal, metabólica, endócrina e outras desordens que impedissem de realizar os procedimentos; em uso de medicação além dos usados para leucemia.

O grupo controle (GC) consistiu de 11 crianças e adolescentes saudáveis (6 meninos, quatro a 14 anos de idade). A solicitação foi feita para seus pais e em concordância da criança, participaria do estudo. Os indivíduos do CG foram excluídos nas seguintes circunstâncias: distúrbios cardiorrespiratórios, neurológicos, musculoesqueléticos, renais,

metabólicos, endócrinos, comprometimentos que impediram a conclusão bem-sucedida dos protocolos e aqueles sujeitos em tratamento farmacológico.

Nenhuma criança do estudo apresentou indicação clínica (atelectasias, pneumonias, pré e pós cirurgias) para o uso desses dispositivos. Porém, nossa intenção não era averiguar a efetividade desses dispositivos nessas condições clínicas, mas sim avaliar seu efeito sobre o sistema nervoso autonômico. Por questões éticas, as crianças do grupo controle não foram puncionadas.

Aprovação ética e termo de consentimento

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNESP / Marília, número 007686/2017 (anexo 1). Todos os responsáveis pelos participantes e voluntários assinaram um termo de consentimento e assentimento, respectivamente (apêndice 1 e 2). Todas as ações foram realizadas de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde de 12 de dezembro de 2012.

Intervenções

Avaliação inicial

Com o objetivo de padronizar a influência do ciclo circadiano, o protocolo foi aplicado individualmente entre 7: 00 e 11: 00 da manhã. Os sujeitos foram orientados a permanecer em repouso, evitando diálogos durante o experimento.

A avaliação inicial (Apêndice 3) foi finalizada para obter informações de caracterização dos indivíduos e os critérios de elegibilidade. Uma anamnese foi iniciada para autorizar a ausência de transtornos relatados, o uso de medicamentos, para medir variáveis cardiovasculares e avaliar a adequação de participar do protocolo experimental. Os exames bioquímicos desse grupo apresentavam-se dentro da normalidade.

A avaliação do GL foi concluída no dia da consulta no ambulatório de referência, antes da consulta médica e da sessão de quimioterapia. Todos os sujeitos foram puncionados para coleta de sangue e mantidos com acesso venoso periférico para administração de quimioterapia. Embora, as crianças estivessem habituadas a esse procedimento, sabemos que pode influenciar a VFC e iniciamos a avaliação com no mínimo 10 minutos após a punção (KLISZCZEWICZ et al., 2017). O protocolo foi realizado antes da consulta médica e antes da quimioterapia. Os indivíduos foram identificados e as seguintes informações foram avaliadas: idade, tipo de quimioterapia, sexo, massa, altura, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica de pressão sanguínea (PAD),

índice de massa corporal (IMC), força muscular respiratória, saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e hemograma. A avaliação inicial foi realizada por um único avaliador.

As medidas antropométricas foram obtidas de acordo com as recomendações descritas por LOHMAN TG, ROCHE AF (1988). A massa foi registrada por meio de uma balança digital e a altura com um estadiômetro (Welmy, Brasil) com precisão de 0,1 kg e 0,1 cm, respectivamente. O IMC foi calculado através da fórmula matemática: massa (kg) / altura (m)².

As dimensões da circunferência da cintura, quadril e abdominal foram realizadas na posição ortostática, com abdome relaxado, braços estendidos para os lados, pés juntos e peso igualmente sustentado por ambas às pernas. A circunferência da cintura foi medida com uma fita métrica na menor curvatura localizada entre as costelas e a crista ilíaca. O perímetro do quadril foi aferido com uma fita métrica posicionada na zona do trocânter maior, no local de maior volume.

A FC foi avaliada com o monitor Polar RS800cx HR (Polar Electro, Finlândia). PAS e PAD foram obtidas indiretamente pelo método auscultatório com estetoscópio (Premium, Barueri, SP, Brasil) e calibradas por meio de um esfigmomanômetro aneróide (Premium, Barueri, SP, Brasil) no braço esquerdo do indivíduo (BRAZILIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY; BRAZILIAN SOCIETY OF HYPERTENSION; BRAZILIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2010). A FR foi mensurada através da contagem dos ciclos respiratórios durante um minutos sem que o sujeito tivesse conhecimento, evitando potenciais influências e alterações nos padrões respiratórios dos mesmos.

Para avaliar a força muscular respiratória, foi utilizado um manovacuômetro (Indumed, Brasil). Primeiramente, a pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) foi obtida do volume residual e após essa pressão expiratória máxima (P_{Emáx}) da capacidade pulmonar total. Na posição sentada, um clipe nasal (NCS, Brasil) foi colocado e o voluntário foi instruído a liberar todo o ar e sugar como se bebesse suco com canudinho. Então, o voluntário foi instruído a retirar todo o ar e soprar como se enchesse uma bexiga. Cada procedimento foi realizado três vezes e registrado o valor mais alto alcançado. Com a finalidade de familiarização do equipamento, antes de iniciar a avaliação, o procedimento foi explicado e realizado uma vez. A SpO_2 foi mensurada usando um oxímetro com precisão de $\pm 2\%$ (Elera, Brasil). A avaliação foi realizada por um único pesquisador durante todo o experimento.

Após a avaliação inicial, a cinta de captura HR Polar RS800cx (Polar Electro, Finlândia) foi adaptada no tórax dos voluntários no terço distal do esterno. Em seguida, um procedimento de fisioterapia respiratória foi concluído.

Protocolo de cinesioterapia respiratória:

Usamos *Respiron Infantil*[®] (NCS, Brasil), *Voldyne Infantil*[®] (HUDSON RCI, EUA) e *Shaker*[®] (NCS, Brasil) como incentivadores respiratórios. Optamos por utilizar dois incentivadores (a fluxo e a volume) porque incentivadores a volume apresentam maior volume minuto e mobilidade abdominal, enquanto os incentivadores a fluxo apresentam maior mobilidade torácica (PARREIRA et al., 2005). O protocolo de cinesioterapia respiratória teve como base os três protocolos padronizados descritos abaixo. (Figura 1).

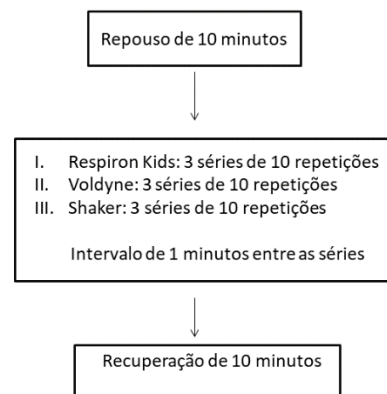
I- *Respiron Kids*[®]: É um exercitador e incentivador respiratório a fluxo, muito utilizado em hospitais públicos pois é de baixo custo. Auxilia na prevenção de doenças respiratórias e seu uso é livre de prescrição. O voluntário foi instruído a soltar todo o ar (expiração completa) e a encaixar o bucal na boca e realizar uma inspiração rápida para que as bolinhas coloridas subissem.

II- *Voldyne Infantil*[®]: É um exercitador e incentivador respiratório a volume, utilizado para resolução e prevenção de atelectasias, prevenção de infecções respiratórias, no pré e pós de cirurgias. O voluntário foi instruído a soltar todo o ar (expiração completa) e a encaixar o bucal na boca e realizar uma inspiração lenta para que a “Pipa” ficasse entre as nuvens e árvores.

III- *Shaker*[®]: É um exercitador respiratório e incentivador da higiene brônquica de oscilação oral de alta frequência, desenvolvido para mobilizar as secreções pulmonares, facilitando e estimulando a expectoração sem o uso de medicamentos. O voluntário foi orientado a encaixar o bucal na boca, realizar uma inspiração profunda pelo nariz e soltasse pela boca.

Para cada incentivador, o procedimento foi realizado uma vez para que o voluntário se familiarizasse com o equipamento e conhecesse o procedimento. A seguir, o voluntário foi instruído a realizar 3 séries de 10 repetições com intervalo de 1 minuto entre as séries. A análise da VFC foi realizada em repouso 10 minutos antes da sessão de cinesioterapia e após 1 a 5 minutos e 5 a 10 minutos após o exercício.

Figura 1. Fluxograma do protocolo de cinesioterapia respiratória



Análise da VFC

Para a análise dos índices de VFC, a FC foi registrada batimento a batimento durante o protocolo experimental por um cardiofrequencímetro (polar RS800CX, Finlândia) com uma taxa de amostragem de 1 k Hz. Os intervalos RR registados foram transferidos para o programa *Polar Precision Performance* (v. 3.0, Polar Electro, Finlândia) que permite a visualização da FC e um período de visualização da estabilidade do sinal. Os intervalos foram selecionados e salvos em arquivos “txt”. Após, foi realizada a filtragem digital pelo programa *Polar Precision Performance* (v. 3.0, Polar Electro, Finlândia) acompanhado com filtragem manual para eliminação artefato e para análise de dados um intervalo de 256 batimentos finais foi escolhida (MALIK, 1996). Apenas séries com mais de 95% dos batimentos sinusais foram incluídas no estudo (DE ABREU et al., 2014; DIAS DE CARVALHO et al., 2011).

Para a análise de VFC no domínio da frequência, que inclui o componente de alta frequência (HF, variação de 0,15 a 0,4 Hz, correspondente a modulação respiratória e vagal utilizado em unidades absolutas (ms^2)). A análise espectral foi calculada usando a Transformada Rápida de Fourier (FFT) (MALIK, 1996; VANDERLEI et al., 2009).

A análise do domínio do tempo foi realizada usando o índice rMSSD (raiz quadrada das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes), que representa modulação vagal (MALIK, 1996; VANDERLEI et al., 2009).

A análise do domínio do tempo foi complementada através do gráfico de Poincaré, índice SD. Para a construção do Poincaré Plot, cada intervalo RR foi representado em função do intervalo anterior e para a análise quantitativa foi calculado o SD1 (desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento) (MALIK, 1996; VANDERLEI et al., 2009).

Os índices rMSSD, SD1 e HF correspondem à regulação parassimpática da FC (DE ABREU et al., 2014; MALIK, 1996; VANDERLEI et al., 2009).

Para o cálculo dos índices lineares citados acima, foi necessário o *software Kubios HRV*® (Kubios HRV v.1.1, Biomedical Signal Analysis Group, Departamento de Física Aplicada da Universidade de Kuopio, Finlândia) (NISKANEN et al., 2004).

A análise simbólica VFC foi realizada através da distribuição da série de intervalo RR em seis níveis (0 a 5), o que o converte em um símbolo em sequência, a partir dos quais os padrões são criados (três sequências de símbolos). Todos os possíveis padrões foram agrupadas em famílias de acordo com o número e tipo de variações entre sucessivos símbolos: 1) 0V com nenhuma variação [3 símbolos iguais, por exemplo (2, 2, 2) ou (4, 4, 4)] e; 2) 2UV com duas variações ao contrário [os três símbolos formam um pico ou um vale, por exemplo (3, 5, 3) ou (4, 1, 2)] (PORTA et al., 2001).

Estudos anteriores que envolveram o bloqueio farmacológico e testes autonômicos indicou que o índice 0V é característica do ritmo cardíaco modulado pelo simpático e, 2UV esta ligado à modulação vagal (PORTA et al., 2001). Para análise simbólica foi utilizado o *software CardioSeries v2.4*®, (Ribeirão Preto, SP, Brasil).

Análise estatística

Considerando que toda a distribuição era não paramétrica, executamos a estatística descritiva e o teste de Mann-Whitney para comparar variáveis da avaliação inicial entre os grupos (VIEIRA, 2011). Comparações da VFC entre antes *versus* 0 a 5 minutos após a intervenção *versus* 5 a 10 minutos após a intervenção e para análise de pontos no tempo (descanso *versus* recuperação de 0 a 5 minutos *versus* recuperação de 5 a 10 minutos) aplicamos o teste de Friedman seguido pelo pós-teste de Dunn (VIEIRA, 2011).

Para diferenças significativas, o tamanho do efeito foi calculado por Cohen *d* cálculo. Considerou-se tamanho de efeito grande para valores maiores que 0,9, enquanto tamanho de efeito moderado foi considerado para valores entre 0,9 e 0,5 (QUINTANA, 2017).

Nós implementado o *software Biostat*® 2009 5.8.4 Professional para Windows.

Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base em um estudo piloto. Aplicamos o software online no site www.lee.dante.br e calculamos o índice rMSSD como referência, baseado nas recomendações do *Task force* (MALIK, 1996). Nós consideramos um desvio padrão de 13,8 ms e a extensão da diferença foi de 15,23 ms, com risco alfa de 5% e

risco beta de 80%. O tamanho da amostra fornecido foi de no mínimo 10 indivíduos por grupo.

Resultados

As características dos voluntários analisados bem como os resultados da avaliação inicial estão na **Tabela 1**.

Tabela 1. Valores médios seguidos pelos respectivos desvios-padrão, mínimo e máximo de idade, massa, altura, IMC, RCQ, PImáx, PEMáx e SpO₂. FR, PAS e PAD.

Variável	Controle	Leucemia	P
Idade (anos)	8 ± 3,13	7 ± 2,67	0,6198
	[4 - 14]	[4 - 11]	
Massa (kg)	30,94 ± 13,38	28,06 ± 6,64	0,7780
	[15 - 64]	[20 - 39,6]	
Altura (m)	1,31 ± 0,18	1,21 ± 0,10	0,2060
	[1,09 - 1,66]	[1,08 - 1,33]	
IMC (kg / m ²)	17,12 ± 3,28	19,17 ± 4,163	0,2310
	[12,20 - 23,20]	[15,2 - 27,90]	
RCQ (m)	0,86 ± 0,04	0,88 ± 0,02	0,5907
	[0,81 - 0,93]	[0,85 - 0,92]	
PIMAX (CmH ₂ O)	111,36 ± 14,50	95,5 ± 31,33	0,3768
	[75 - 120]	[40 - 120]	
PEMAX (CmH ₂ O)	57,27 ± 11,90	50 ± 18,32	0,3838
	[40 - 80]	[20 - 80]	
SpO ₂ (%)	97 ± 1,78	95,8 ± 1,88	0,2459
	[94 - 99]	[93 - 99]	
FR (ipm)	18,54 ± 3,53	21,75 ± 2,188	0,0573
	[12 - 24]	[19 - 25]	
PAS (mmHg)	97,72 ± 6,06	100 ± 9,25	0,6461
	[90 - 110]	[90 - 110]	
PAD (mmHg)	56,81 ± 5,6	60,62 ± 5,63	0,2170
	[45 - 60]	[50 - 70]	

Legenda : IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura-quadril ; PIMAX: pressão inspiratória máxima; PEMAX : pressão expiratória máxima; FR: frequência respiratória; SpO₂ : saturação periférica de oxigênio; ipm : ciclos por minuto; cm: centímetros; mmHg: milímetros de mercúrio; kg: quilogramas.

De acordo com a Tabela 1, não houve diferença significativas para a idade, massa, estatura, IMC, RCQ, PImáx, PEMáx, SpO₂, PAS e PAD entre os grupos.

Não observamos nenhuma diferença significativa entre o repouso e recuperação de intervenção em rMSSD (controle: $p = 0,8111$, leucemia: $p = 0,1197$, entre os grupos: $p = 0,6574$) e SD1 (controle: $p = 0,8111$, leucemia: $p = 0,131$, entre os grupos: $p = 0,6556$) nos grupos leucemia e controle. No entanto, houve uma diminuição, estatisticamente significativa da HF de 0 a 1 minuto após a intervenção no grupo com leucemia ($p = 0,0303$), enquanto nenhuma alteração foi detectada no grupo controle entre repouso *versus* recuperação da intervenção ($p = 0,9761$). Nenhuma diferença significativa foi relatada na HF entre os grupos ($p = 0,8700$) (Figura 1).

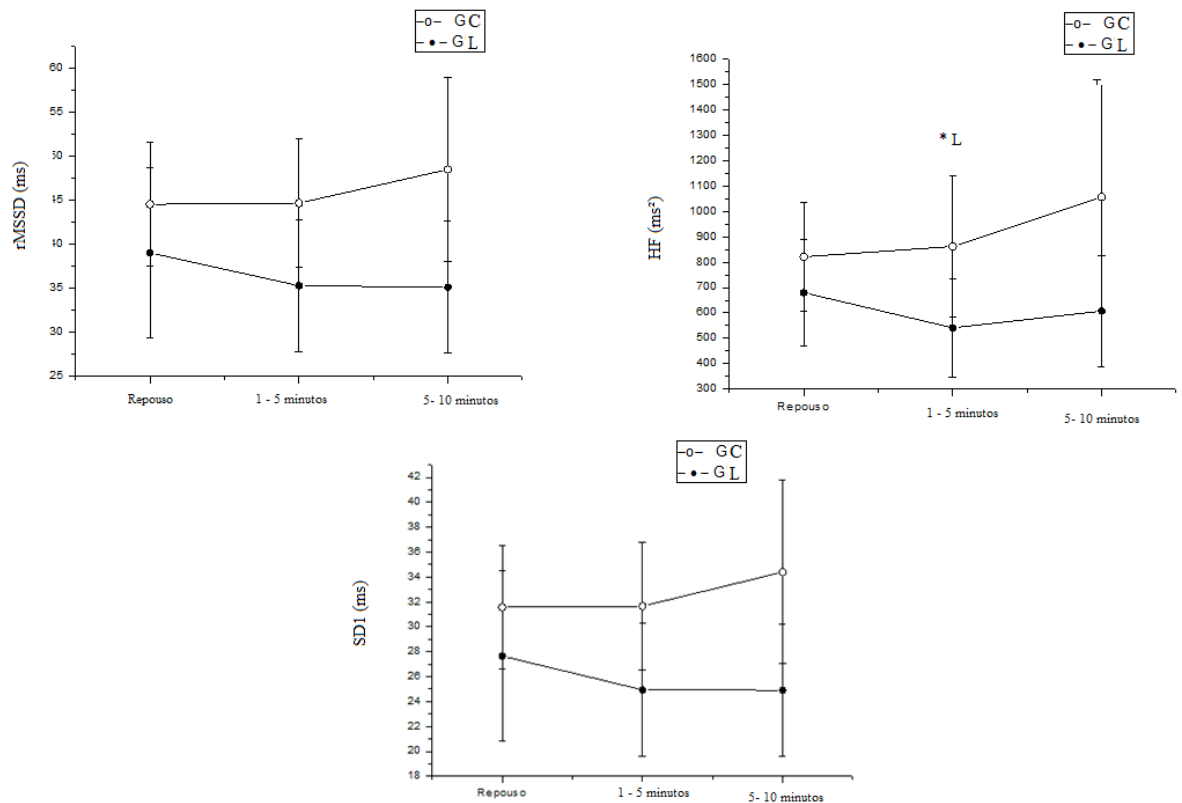


Figura 1. Valores médios e respectivos desvios-padrão dos índices rMSSD , HF e SD1 obtidos em repouso e durante a recuperação da intervenção.

Legenda: rMSSD : quadrado médio da raiz quadrada das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; HF: alta frequência; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; ms: milissegundos; * L $p < 0,05$ 1 repouso versus recuperação 1-5 minutos no grupo de leucemia.

Na Figura 2, observamos a análise simbólica da VFC antes e durante a recuperação da fisioterapia respiratória. Não revelamos diferenças significativas entre repouso e recuperação da intervenção em 0V (Controle: $p = 0,3679$, Leucemia: $p = 0,3553$, entre os grupos: $p = 0,7421$) e 2UV (Controle: $p = 0,3679$, Leucemia: $p = 0,2359$, entre grupos: $p = 0,4007$).

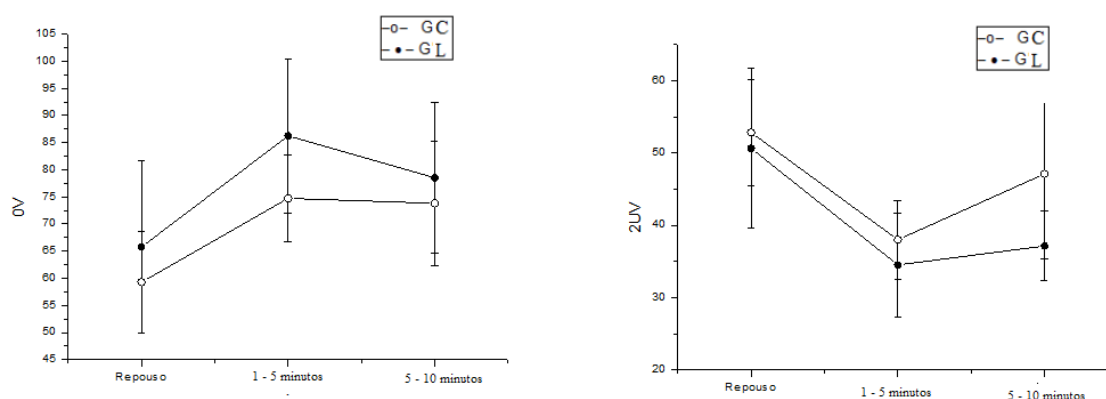


Figura 2. Valores médios e respectivos desvios-padrão de 0V e 2UV obtidos em repouso e durante a recuperação da intervenção.

Discussão

Nossos principais resultados indicaram que: 1) Não houve diferença no controle autonômico da FC de repouso entre as crianças com e sem leucemia; 2) O protocolo de fisioterapia respiratória desencadeou uma ligeira sobrecarga autonômica da FC em crianças com leucemia, mas não houve mudança significância estatística no grupo controle;

Foi documentado que o acúmulo de doses de quimioterapia tem um impacto negativo sobre a saúde cardíaca (CARU et al., 2019; KIM; SONG; JEE, 2017) e a VFC pode ser utilizada para detectar disfunção autonômica e prever taxa de sobrevivência (ZHOU et al., 2016). Um estudo indicou a eficácia de estratégias cardioprotetoras (DŁUGOSZ-DANECKA et al., 2018). O número de mortes cardiovasculares prematuras em pacientes que receberam quimioterapia foi reduzido e o número de pacientes que apresentavam algum sintoma relacionado ao sistema cardiovascular também diminuiu (DŁUGOSZ-DANECKA et al., 2018). Em 2019, uma pesquisa realizada com 203 pacientes demonstrou efeitos positivos de medicamentos cardioprotetores (CARU et al., 2019). Portanto, nós consideramos que o uso da

VFC, como ferramenta avaliativa, durante o tratamento desses pacientes pode colaborar para implementação de estratégias cardioprotetoras.

O estudo conduzido por Kin *et al* (2017) mostrou que a quantidade de quimioterapia recebida pode influenciar significativamente a FC de repouso, mostrando que quanto maior a FC de repouso maior será a progressão do câncer e danos no tecido cardíaco.

Dois estudos de revisão apresentaram evidências de que maior atividade vagal tem aspecto protetivo, uma vez que estava relacionado com melhor prognóstico e prolongamento da sobrevivência em pacientes com câncer. Ao contrário, a diminuição da VFC está relacionada com a mortalidade mais elevada (FRIEDRICH *et al.*, 2016; ZHOU *et al.*, 2016).

Guimarães *et al* (2015), sugere que o aumento do controle simpático em pacientes em tratamento oncológico pode preceder sinais de insuficiência cardíaca. Esta ideia é reforçada por Caru *et al* (2019), que descrevem que inicialmente há uma tentativa do corpo compensar essas alterações, induzindo condições cardiovasculares subclínicas. No entanto, a longo prazo pode levar a insuficiência cardíaca. Por outro lado, nossos resultados não apresentaram diferença entre o parâmetro 0 V entre crianças com leucemia e o grupo controle.

No presente contexto, a fisioterapia respiratória utilizou recursos terapêuticos como incentivadores inspiratórios, que embora não há consenso sobre a sua eficácia (DO NASCIMENTO JUNIOR *et al.*, 2014; OVEREND *et al.*, 2001; PARREIRA *et al.*, 2005), é amplamente aplicada na prática clínica. Sua eficácia é questionada, mas os estudos são de baixa qualidade, tornando a análise e conclusão não consensual.

Kemper *et al* (2008) avaliaram o impacto da música na VFC em crianças com câncer, os relataram dificuldade em manter as crianças em silêncio durante o protocolo. Com base nesta experiência, nós propomos um protocolo que fosse atraente e ao mesmo tempo tivesse algum componente lúdico. Optamos por incentivadores coloridos, de fácil manuseio e que oferecesse algum desafio à criança. Por exemplo, no caso do *Respiron Kids*® a criança era desafiada a levantar as bolinhas. Além de não encontrarmos referência na literatura sobre a influência desses dispositivos na VFC de crianças com leucemia, o custo é baixo.

Poucos estudos avaliaram o uso de incentivadores na VFC. Um estudo com 33 voluntários saudáveis avaliou a VFC durante o uso de incentivadores respiratório (a volume e a fluxo). Os autores apresentaram aumento dos índices rMSSD e pNN50 durante o uso de ambos os instrumentos (LACERDA *et al.*, 2014). Outro estudo avaliou a influência do Shaker na VFC em 20 participantes saudáveis. Houve diminuição nos índices rMSSD e pNN50 e aumento nos índices de HF e LF. No entanto, os autores utilizaram um metrônomo (inspiração / expiração : proporção 2 / 3), o que pode ter influenciado os índices da VFC

(MOREIRA et al., 2009). Sendo assim, não podemos comparar os resultados por causa de diferentes protocolos.

Alguns pontos merecem destaque. O metrônomo não foi necessário durante a execução do protocolo, pois já sabemos que a respiração lenta e controlada pode influenciar a VFC (CHANG et al., 2015; TAVARES et al., 2017; VIDIGAL et al., 2016) e até mesmo a pressão arterial (CHANG et al., 2015; PINHEIRO et al., 2007). Embora os incentivadores respiratórios não sejam específicos para fortalecimento muscular, o resultado de um estudo realizado em 2014 sugere aumento da força muscular respiratória quando realizado três séries de 15 repetições (MARTINELLI et al., 2014). Assim, acreditamos que essas estratégias quando aplicadas semanalmente durante o tratamento do câncer possam ser benéficas na manutenção da força muscular respiratória e na prevenção de complicações pulmonares.

O padrão de recuperação entre os grupos foi análogo, sugerindo segurança na aplicação de uma sessão dos dispositivos para fisioterapia respiratória. Mesmo assim, é vital considerar que as crianças com leucemia tenham maior sensibilidade autonômica aos estímulos do protocolo utilizado. Embora, Hirvonen *et al* (1989) sugerem que crianças em tratamento da leucemia podem apresentar um dano no nervo vago que pode ocasionar um déficit entre a modulação respiratória (aqui representada pelo índice HF) e o coração.

Com o aumento da sobrevida dos pacientes com câncer, é essencial entendermos os efeitos da fisioterapia respiratória no controle autonômico para que possamos fornecer melhoria da qualidade de vida. Considerando que os incentivadores respiratórios são de baixo custo e amplamente utilizados na prática clínica, acreditamos na necessidade de estudos adicionais (multicêntricos e longitudinais) para melhor compreender seu efeito no SNA, na força muscular respiratória e na qualidade de vida durante e após o tratamento.

Ademais, durante o tratamento da leucemia, as crianças podem ter infecções pulmonares, reforçando a necessidade de fisioterapia respiratória (BRUNO BRAZ PEREIRA, 2011).

Nossos resultados melhoram o conhecimento sobre o tratamento de crianças com leucemia, uma vez que atualmente desconhecemos estudos na literatura que avaliaram os efeitos dos incentivadores respiratórios no SNA em crianças com leucemia. Consequentemente, este estudo é pioneiro na área.

Conclusão

Uma sessão de fisioterapia respiratória não causa sobrecarga clinicamente significativa no controle autonômico do ritmo cardíaco em crianças com leucemia.

Limitações

O estudo realizado apresentou limitações quanto à análise dos efeitos agudos. Acreditamos na importância de avaliações adicionais do ritmo cardíaco, para que possamos entender os efeitos em longo prazo. Outra limitação é a sessão única de fisioterapia, uma hipótese que maior número de sessões poderia trazer resultados mais significativos.

Reconhecimento

O Dr. Vitor E. Valenti recebe apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, nº: 302197 / 2018-4).

Referências

ACHARYA, U. R. et al. **Heart rate variability: A review**, 2006. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11517-006-0119-0>>

ALBARADO-IBÁÑEZ, A. et al. The Role of the Autonomic Nervous System on Cardiac Rhythm during the Evolution of Diabetes Mellitus Using Heart Rate Variability as a Biomarker. **Journal of Diabetes Research**, [s. l.], v. 2019, p. 1–10, 2019.

BRAAM, K. et al. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. **The Cochrane Collaboration**, [s. l.], n. 4, p. 1–50, 2016.

BRAZILIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY; BRAZILIAN SOCIETY OF HYPERTENSION; BRAZILIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 95, p. 1–51, 2010.

BRUNO BRAZ PEREIRA, F. V. F. S. C. Fisioterapia em Pacientes com Leucemia: Revisão Sistemática Physical Therapy in Patients with Leukemia : a Systematic Review. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 229–236, 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_57/v02/pdf/11_revisao_literatura_fisioterapia_pacientes_leucemia_rev_isao_sistematica.pdf>

CARU, M. et al. Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors. **Clinical Research in Cardiology**, [s. l.], v. 0, n. 0, p. 0, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-019-01427-9>>

CHANG, Q. et al. Effects of slow breathing rate on blood pressure and heart rate variabilities in essential hypertension. **International Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 185, p. 52–54, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.105>>

DE ABREU, L. C. et al. Analysis of cardiac autonomic modulation of children with attention deficit hyperactivity disorder. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], v. 10, p. 613, 2014. Disponível em: <<http://www.dovepress.com/analysis-of-cardiac-autonomic-modulation-of-children-with-attention-de-peer-reviewed-article-NDT>>

DE KOUCHKOVSKY, I.; ABDUL-HAY, M. ‘Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update’, 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/bcj201650>>

DIAS DE CARVALHO, T. et al. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 260–265, 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0873215911000729>>

DLUGOSZ-DANECKA, M. et al. Primary Cardioprotection Reduces Mortality in Lymphoma Patients with Increased Risk of Anthracycline Cardiotoxicity, Treated by R-CHOP Regimen. **Chemotherapy**, [s. l.], v. 63, n. 4, p. 238–245, 2018.

DO NASCIMENTO JUNIOR, P. et al. **Incentive spirometry for prevention of postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery**, 2014.

FRIEDRICH, F. O. et al. Frequência de sucesso de pré-escolares e escolares com e sem sintomas respiratórios nos testes de função pulmonar. [s. l.], n. 55, p. 193–200, 2016.

GUIMARÃES, S. L. P. de M. M. et al. Hiperatividade simpática cardíaca após quimioterapia: Sinal precoce de cardiotoxicidade? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 105, n. 3, p. 228–234, 2015.

HALL, JOHN EDWARD; GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro.

HUANG, T.-T.; NESS, K. K. Exercise Interventions in Children with Cancer: A Review. **International Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 2011, p. 1–11, 2011. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2011/461512/>>

KEMPER, K. J. et al. Impact of Music on Pediatric Oncology Outpatients. **Pediatric Research**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 105–109, 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1203/PDR.0b013e318174e6fb>>

KIM, S.; SONG, I. C.; JEE, S. Cardiopulmonary exercise test in leukemia patients after chemotherapy: A feasibility study. **Annals of Rehabilitation Medicine**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 456–464, 2017.

KLISZCZEWICZ, B. et al. Venipuncture procedure affects heart rate variability and chronotropic response. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, [s. l.], v. 40, n. 10, p. 1080–1086, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/pace.13181>>

LACERDA, F. A. et al. Variabilidade da Frequência Cardíaca durante a Utilização de Espirômetros de Incentivo. **Rev Bras Cardiol.**, [s. l.], v. 3, n. 27, p. 158–164, 2014. Disponível em: <<http://www.onlineijcs.org/sumario/27/pdf/v27n3a02.pdf>>

LOHMAN TG, ROCHE AF, M. R. **Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign: Human Kinetics Book**. [s.l: s.n.].

MALIK, M. Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use: Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. **European Heart Journal**, [s. l.], v. 17, p. 354–381, 1996.

MARTINELLI, B. et al. The effect of sets and repetitions of the spirometer by flow in cardiorespiratory parameters. **Fisioterapia em Movimento**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 11–19, 2014.

MOREIRA, G. L. et al. Efeito da técnica de oscilação oral de alta frequência aplicada em diferentes pressões expiratórias sobre a função autonômica do coração e os parâmetros cardiorrespiratórios. **Fisioterapia e Pesquisa**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 113–119, 2009.

NAZIR, H. F. et al. Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic

leukemia in Oman: Frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement. **Pediatric Blood & Cancer**, [s. l.], v. 64, n. 12, p. e26677, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.26677>>

NEVRUZ, O. et al. Cardiac autonomic functions are altered in patients with acute leukemia, assessed by heart rate variability. **The Tohoku journal of experimental medicine**, [s. l.], v. 211, n. 2, p. 121–6, 2007. Disponível em: <<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/tjem/211.121?from=CrossRef>>

NISKANEN, J. P. et al. Software for advanced HRV analysis. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, [s. l.], v. 76, n. 1, p. 73–81, 2004.

OVEREND, T. J. et al. **The effect of incentive spirometry on postoperative pulmonary complications: A systematic review**, The American College of Chest Physicians, 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.3.971>>

PARREIRA, V. F. et al. Assessment of tidal volume and thoracoabdominal motion using volume and flow-oriented incentive spirometers in healthy subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 38, n. 7, p. 1105–1112, 2005.

PERONDI, M. B. et al. Effects of a combined aerobic and strength training program in youth patients with acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Sports Science and Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 387–392, 2012.

PINHEIRO, C. H. da J. et al. Modificação do padrão respiratório melhora o controle cardiovascular na hipertensão essencial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 88, n. 6, p. 651–659, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007000600005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>

POKHAREL, M. Leukemia : A Review Article. **International Journal of Advanced Research in Pharmacuetical & Bio Sciences**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 397–407, 2012. Disponível em: <www.ijarpb.com>

PORTA, A. et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, [s. l.], v. 48, n. 11, p. 1282–1291, 2001.

QUINTANA, D. S. Statistical considerations for reporting and planning heart rate variability case-control studies. **Psychophysiology**, [s. l.], v. 54, n. 3, p. 344–349, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/psyp.12798>>

SAN JUAN, A. F. et al. Effects of an intrahospital exercise program intervention for children with leukemia. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 13–21, 2007.

SEKIGUCHI, Y. et al. Relationships between resting heart rate, heart rate variability and sleep characteristics among female collegiate cross-country athletes. **Journal of Sleep Research**, [s. l.], n. January, p. e12836, 2019. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/jsr.12836>>

SILVA, C. M. et al. Avaliação da função pulmonar, força muscular periférica, independência funcional e qualidade de vida em pacientes com leucemia e linfoma durante internamento hospitalar – séries de casos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 194, 2018.

STONE, C. A. et al. Autonomic dysfunction in patients with advanced cancer; Prevalence, clinical correlates and challenges in assessment. **BMC Palliative Care**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 3, 2012. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1472-684X/11/3>>

TAVARES, B. S. et al. Effects of guided breath exercise on complex behaviour of heart rate dynamics. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 622–629, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/cpf.12347>>

TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. **Blood cancer journal**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. e577, 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/bcj.2017.53>>

VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas da variabilidade da FC e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009.

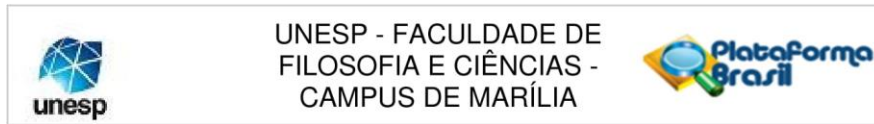
VIDIGAL, G. A. de P. et al. Slow breathing influences cardiac autonomic responses to postural maneuver. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, [s. l.], v. 23, p. 14–20, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.11.005>>

VIEIRA, S. **Introdução à bioestatística [recurso eletrônico]**. 4^o edição ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

ZHOU, X. et al. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychosomatic Research**, [s. l.], v. 89, p. 20–25, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.08.004>>

Anexos

Anexo 1. Parecer do comitê de ética da Unesp – Campus de Marília



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ¿Caracterização dos efeitos agudos da cinesioterapia respiratória em crianças com leucemia em tratamento sobre a regulação autonômica cardíaca.¿

Pesquisador: Vitor Engrácia Valenti

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64421317.0.0000.5406

Instituição Proponente: Faculdade de Filosofia e Ciências/ UNESP - Campus de Marília

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.939.832

Apresentação do Projeto:

Projeto apresentado de forma adequada para apreciação pelo CEP Local.

Trata-se de uma investigação a respeito do efeito da cinesioterapia respiratória sobre a taxa de variabilidade cardíaca em pacientes com leucemia. A hipótese do estudo é que crianças em tratamento quimioterápico apresentam menor controle autonômico da frequência cardíaca e por meio de um protocolo de cinesioterapia respiratória espera-se um aumento deste controle.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo será verificar os efeitos agudos do protocolo de cinesioterapia respiratória sobre o controle autonômico da frequência cardíaca em crianças com leucemia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos previstos para os sujeitos da pesquisa.

Os benefícios serão indiretos a respeito do maior conhecimento a respeito dos efeitos que a cinesioterapia respiratória pode causar sobre a taxa de variabilidade cardíaca, que pode ser relacionada com o prognóstico dos pacientes com diagnóstico de leucemia.

Endereço: Av. Hygino Muzzi Filho, 737

Bairro: Campus Universitário

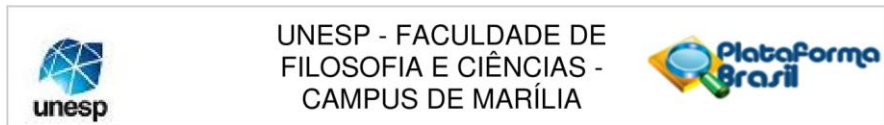
UF: SP

Município: MARÍLIA

Telefone: (14)3402-1346

CEP: 17.525-900

E-mail: cep@marilia.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.939.832

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está bem estruturada e possui tema relevante para a área de atuação do pesquisador responsável.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os itens e documentos de apresentação obrigatória foram apresentados de forma adequada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP da FFC da UNESP de MARÍLIA, em reunião ordinária de 15/02/2017, após acatar o parecer do membro relator previamente aprovado para o presente estudo e atendendo a todos os dispositivos das resoluções 466/2012, 510/2016 e complementares, bem como ter aprovado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido como também todos os anexos incluídos na pesquisa, resolve APROVAR o projeto de pesquisa "Caracterização dos efeitos agudos da cinesioterapia respiratória em crianças com leucemia em tratamento sobre a regulação autonômica cardíaca".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_859614.pdf	03/02/2017 20:31:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj010217.pdf	03/02/2017 20:31:19	Vitor Engrácia Valenti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CONSENTIMENTO.pdf	03/02/2017 20:23:11	Vitor Engrácia Valenti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ASSENTIMENTO.pdf	03/02/2017 20:22:29	Vitor Engrácia Valenti	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	03/02/2017 20:14:14	Vitor Engrácia Valenti	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Scan0003.pdf	03/02/2017 20:10:50	Vitor Engrácia Valenti	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Scan0001.pdf	03/02/2017 20:10:19	Vitor Engrácia Valenti	Aceito

Endereço: Av. Hygino Muzzi Filho, 737

Bairro: Campus Universitário

CEP: 17.525-900

UF: SP **Município:** MARILIA

Telefone: (14)3402-1346

E-mail: cep@marilia.unesp.br

	UNESP - FACULDADE DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS - CAMPUS DE MARÍLIA	
---	--	--

Continuação do Parecer: 1.939.832

Folha de Rosto	Scan0002.pdf	03/02/2017 20:09:09	Vitor Engrácia Valenti	Aceito
----------------	--------------	------------------------	------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MARILIA, 23 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
CRISTIANE RODRIGUES PEDRONI
(Coordenador)

Endereço: Av. Hygino Muzzi Filho, 737 Bairro: Campus Universitário UF: SP Município: MARILIA Telefone: (14)3402-1346	CEP: 17.525-900 E-mail: cep@marilia.unesp.br
--	---

Apêndices

Apêndice 1. Termo de consentimento livre e esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome Sr (a) _____ e RG _____, foi informado detalhadamente sobre a pesquisa intitulada: *“Caracterização dos efeitos agudos da cinesioterapia respiratória em crianças com leucemia em tratamento sobre a regulação autonômica cardíaca.”*

O (a) Sr (a) foi esclarecido que essa pesquisa é de cunho acadêmico e tem com objetivo principal avaliar os efeitos da cinesioterapia respiratória sobre a regulação cardíaca autonômica.

Mesmo que o (a) Sr (a) venha a aceitar participar da pesquisa, está garantida a sua desistência em qualquer momento. Fica esclarecido que a pesquisa é voluntária e sem interesse financeiro. A participação na pesquisa não incorrerá em risco ou prejuízos de qualquer natureza visto que fica assegurado o anonimato da pesquisa.

Os resultados desta pesquisa poderão ser divulgados para fins científicos em revistas e congressos especializados na área, incluindo o uso de imagens descritivas, garantindo que a identidade do participante será preservada.

Os dados referentes à pesquisa serão sigilosos e privados, sendo que o (a) Sr (a) poderá solicitar informações sobre a pesquisa, inclusive após a publicação da mesma.

Marília, _____ de _____ de 2017.

Participante da pesquisa

Dr. Vitor Engrácia Valenti
Ft. Jociete Martins Kirizawa

Av. Hygino Muzzy Filho 737
UNESP/Marília – SP
Telefone: (14) 3402-1324
e mail: vitor.valenti@gmail.com
jociete@hotmail.com



TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: ***“Caracterização dos efeitos agudos da cinesioterapia respiratória em crianças com leucemia em tratamento sobre a regulação autonômica cardíaca.”***. Seus pais permitiram que você participe.

Queremos saber o efeito do exercício de respiração na função do seu coração. As crianças que irão participar dessa pesquisa têm de 6 a 15 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, não terá nenhum problema se desistir. Seu tratamento vai continuar o mesmo.

A pesquisa será feita no Hemocentro, onde colocaremos uma faixa no seu peito que grava os batimentos do seu coração. Depois você vai puxar o ar para levantar as bolinhas de uns aparelhinhos que se chamam respiron, voldyne e shaker. Esses aparelhos são seguros e não dói.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa. Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar.

Eu _____ aceito participar da pesquisa : ***“Caracterização dos efeitos agudos da cinesioterapia respiratória em crianças com leucemia em tratamento sobre a regulação autonômica cardíaca.”***

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar bravo. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li/leram e concordo a participar da pesquisa.

Marília, _____ de _____ de 2017.

Participante da pesquisa

Dr. Vitor Engrácia **Valenti**
Ft. Jociete Martins Kirizawa
Av. Hygino Muzzy Filho 737
UNESP/Marília – SP
Telefone: (14) 3402-1324
e mail: vitor.valenti@gmail.com ou jociete@hotmail.com

Apêndice 3. Ficha de avaliação Inicial

FICHA DE AVALIAÇÃO

() GRUPO CONTROLE

() GRUPO LEUCEMIA

TEMPO DE QUIMIOTERAPIA E MEDICAÇÃO QUIMIOTERÁPICA:

EXAMES DE SANGUE:

NOME:

Data de nascimento:

IDADE:

Gênero:

ALTURA:

Pressão Arterial:

SPO2:

FC:

FR:

Peso:

IMC:

Cintura:

Quadril:

PIMAX:

PEMAX: