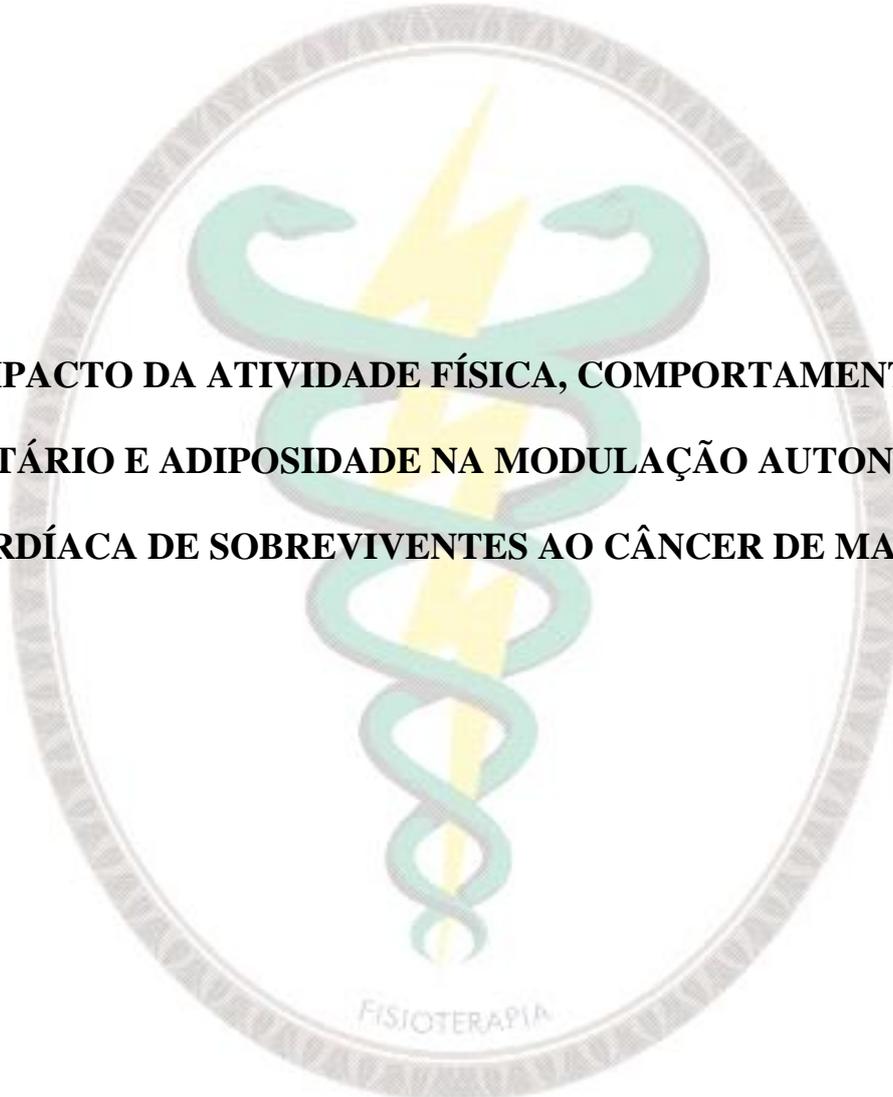


MARIANA ROMANHOLI PALMA



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

**PRESIDENTE PRUDENTE
2019**

MARIANA ROMANHOLI PALMA

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

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

Orientador: Prof. Dr. Diego Giulliano Destro Christofaro

Coorientadora: Profa. Dra. Cristina Elena Prado Teles Fregonesi

**PRESIDENTE PRUDENTE
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA

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

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

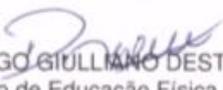
TÍTULO DA TESE: Impacto da atividade física, comportamento sedentário e adiposidade na modulação autonômica cardíaca de sobreviventes ao câncer de mama.

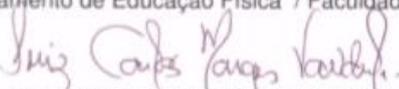
AUTORA: MARIANA ROMANHOLI PALMA

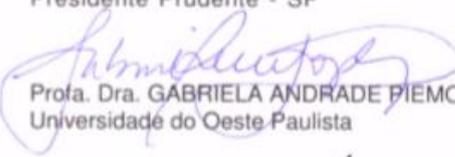
ORIENTADOR: DIEGO GIULLIANO DESTRO CHRISTÓFARO

COORIENTADORA: CRISTINA ELENA PRADO TELES FREGONESI

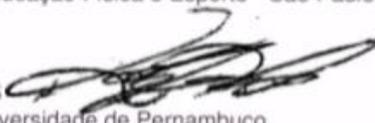
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em FISIOTERAPIA, área: Avaliação e Intervenção em Fisioterapia pela Comissão Examinadora:


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


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


Prof. Dra. GABRIELA ANDRADE PIEMONTE
Universidade do Oeste Paulista


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


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

Presidente Prudente, 29 de março de 2019

SUMÁRIO

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

Dedicatória

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

Agradecimientos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Muito obrigada!

Epigrafe

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

Cora Coralina

APRESENTAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

RESUMO

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente em mulheres¹. Em 2018, o número estimado de novos casos, em âmbito mundial, foi de 2,1 bilhões, equivalente a 11,6% dos tumores malignos². O diagnóstico precoce, somado aos avanços nos tratamentos do câncer, tem melhorado o prognóstico e aumentado a sobrevivência da população afetada². No entanto, as terapias adjuvantes podem promover grave toxicidade cardíaca⁴, acarretar doenças cardiovasculares (DCVs)⁴⁻⁶ e desequilíbrios na modulação autonômica cardíaca⁷.

Alterações na modulação autonômica cardíaca fornecem informações importantes sobre comprometimentos na saúde^{8,9} e podem ser monitoradas de maneira não invasiva, por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)⁸. Este método tem sido utilizado como preditor de risco ou sinal de alerta para várias patologias que apresentam desequilíbrio entre os componentes simpático e parassimpático¹⁰, visto que a elevada atividade simpática, combinada à baixa atividade parassimpática, acarretam diversos efeitos deletérios ao organismo¹¹. A hiperatividade simpática está relacionada com surgimento de DCVs, além de estar associada ao maior índice de morbimortalidade¹² e de progressão do câncer¹³.

Neste sentido, a atividade física atua como parte fundamental no controle de fatores de risco e na prevenção de recidivas do câncer, visto que é capaz de produzir alterações no controle neural da circulação e possivelmente gerar benefícios sobre o sistema cardiovascular como reduções na pressão arterial e no fluxo simpático^{12,14}. Além disso, pode desempenhar papel importante na saúde cardiovascular a longo prazo¹².

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

Outro fator que pode estar vinculado a uma série de problemas de saúde é o comportamento sedentário. Este, quando elevado, pode contribuir de forma independente ao risco de câncer de mama, bem como, ao risco de recidiva da doença¹⁵. O comportamento sedentário corresponde aos longos períodos sentado ou deitado que o indivíduo permanece, períodos estes que não aumentam o gasto energético acima dos níveis de repouso, ou seja, dispêndio menor ou igual a 1,5 equivalentes metabólicos (METs)¹⁶. Dentre os tipos de comportamento sedentário destacam-se, em adultos, principalmente o tempo gasto assistindo televisão e usando computador¹⁶.

O comportamento sedentário tem sido associado à obesidade, síndrome metabólica e DCVs¹⁷. Uma série de mecanismos pode estar relacionada a essas doenças, como alterações adversas na função cardíaca, na homeostase da glicose e no metabolismo lipídico¹⁸. Todos esses fatores podem contribuir para alterações na modulação autonômica cardíaca¹⁹⁻²¹. Um estudo com jovens saudáveis mostrou que o comportamento sedentário de curto prazo enfraqueceu os ritmos de atividade circadiana da FC e levou a alterações na VFC²². No entanto, pouco se sabe dos impactos do tempo gasto em comportamento sedentário na função autonômica cardíaca de sobreviventes ao câncer de mama. Cabe ressaltar que a maioria dos estudos investigando a relação entre comportamento sedentário e modulação autonômica cardíaca tem sido de delineamento

transversal, o que impede a análise entre a causa e efeito dessa relação. Além disso, é importante que fatores de confusão como a condição socioeconômica, que pode influenciar no comportamento sedentário²³, sejam considerados nessa relação.

Ademais, a prática insuficiente de atividade física, somada ao comportamento sedentário, pode afetar negativamente a composição corporal do indivíduo e pacientes com câncer têm risco de pior evolução clínica nesta condição²⁴. Esses comportamentos reduzem o gasto cumulativo de energia e podem ter efeitos crônicos, tornando o indivíduo propenso ao sobrepeso²⁵. Em sobreviventes ao câncer de mama, o ganho de peso é um problema comum e persistente, que está associado a efeitos desfavoráveis à saúde, podendo levar ao desenvolvimento de comorbidades e impactar na sobrevivência dessas mulheres²⁶. Mudanças na composição corporal após o câncer de mama também podem estar relacionadas aos tratamentos adjuvantes, principalmente quando realizados com antraciclinas, que contribuem para o aumento da massa gorda²⁷.

O excesso de peso foi associado à piores prognósticos e maiores chances de recorrência do câncer²⁸. O elevado percentual de gordura corporal está relacionado à prevalência de síndrome metabólica e aumento do risco de mortalidade cardiovascular²⁹. Em um estudo realizado por Wu et al.¹⁹ foi observado que adultos com sobrepeso e obesidade apresentaram desequilíbrios autonômicos, com aumento no tônus simpático. Contudo, não se sabe se isso se confirma em sobreviventes ao câncer de mama e se essa possível relação entre maior adiposidade corporal e pior modulação autonômica cardíaca pode ser atenuada pelo nível de atividade física.

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

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

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

- i) Não há informações claras a respeito do papel dos diferentes níveis de atividade física na modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama, dessa forma a nossa hipótese é de que sobreviventes mais ativas, considerando os diferentes domínios de atividade física, apresentem melhor modulação autonômica cardíaca.
- ii) O tempo gasto em comportamento sedentário pode também influenciar na modulação autonômica cardíaca desta população. Portanto, a hipótese deste estudo é de que o maior tempo gasto em comportamento sedentário, ao longo de doze meses, possa estar relacionado com pior modulação parassimpática em sobreviventes ao câncer de mama.
- iii) A adiposidade corporal tem sido frequentemente associada com pior modulação autonômica cardíaca¹⁹, porém não se sabe se esta associação se confirma em sobreviventes ao câncer de mama. Ademais, a atividade física tem mostrado benefícios na modulação autonômica cardíaca³⁰. Nesse sentido, a hipótese desse artigo é de que a atividade física possa atenuar uma possível relação entre adiposidade corporal e pior modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama.

OBJETIVOS

De acordo com a contextualização apresentada os objetivos desta tese foram:

- Analisar o papel de diferentes níveis de atividade física na modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama.
- Analisar a influência do tempo gasto em comportamento sedentário na modulação parassimpática em sobreviventes ao câncer de mama.
- Verificar se há uma associação entre a modulação autonômica cardíaca e a adiposidade corporal em sobreviventes ao câncer de mama e se esta pode ser atenuada pelo nível de atividade física.

ARTIGO 1

MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA COM DIFERENTES NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA

CARDIAC AUTONOMIC MODULATION IN BREAST CANCER SURVIVORS WITH DIFFERENT PHYSICAL ACTIVITY LEVELS

Mariana Romanholi Palma¹, Cristina Elena Prado Teles Fregonesi², Diego Giulliano Destro Christofaro³.

¹Discente de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT/UNESP – Presidente Prudente.

²Docente do Departamento de Fisioterapia e do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT/UNESP – Presidente Prudente.

³Docente do Departamento de Educação Física e do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT/UNESP – Presidente Prudente.

RESUMO

Objetivo: Analisar o papel de diferentes níveis de atividade física na modulação autonômica cardíaca de sobreviventes ao câncer de mama. **Métodos:** Estudo transversal, que incluiu 99 sobreviventes ao câncer de mama. A modulação autonômica cardíaca foi avaliada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Os níveis de atividade física ocupacional, exercícios no lazer e atividades de lazer e locomoção foram avaliados pelo questionário Baecke. A soma desses três domínios proporcionou a atividade física total. **Resultados:** A modulação autonômica cardíaca foi semelhante entre as sobreviventes ao câncer de mama mais e menos ativas fisicamente nos três domínios (ocupacional, lazer e lazer e locomoção). No entanto, ao considerar a atividade física total, as sobreviventes ao câncer de mama com maiores níveis de atividade física apresentaram alterações estatisticamente significantes, em comparação as menos ativas fisicamente, nos índices SDNN ($20,03 \pm 13,40$ menos ativas fisicamente; $28,80 \pm 14,02$ mais ativas) e SD2 ($29,20 \pm 17,35$ menos ativas fisicamente, $38,75 \pm 19,90$ mais ativas). **Conclusão:** Os níveis de atividade física total estiveram relacionados à melhor variabilidade global em sobreviventes ao câncer de mama.

Palavras-chave: Exercício; Frequência Cardíaca; Neoplasias da mama; Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

Objective: To compare cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors with different physical activity levels. **Methods:** This is a cross-sectional study with 99 breast cancer survivors. Cardiac autonomic modulation was assessed by heart rate variability. Physical activity levels at work, during leisure and in leisure and locomotion were assessed using the Baecke questionnaire. The sum of these three domains provided the total physical activity. **Results:** Cardiac autonomic modulation was similar between breast cancer survivors more and less physically active at work, during leisure, and in leisure and locomotion. However, when considering the total physical activity, breast cancer survivors with higher physical activity levels presented statistically significant alterations in the SNDD (20.03 ± 13.40 less physically active; 28.80 ± 14.02 more physically active) and SD2 indices (29.20 ± 17.35 less physically active; 38.75 ± 19.90 more physically active) compared to their less physically active counterparts. **Conclusion:** Total physical activity is associated with better global variability in breast cancer survivors.

Keywords: Autonomic nervous system; Breast neoplasm; Exercise; Heart rate.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tumor maligno mais incidente no mundo e afeta grande parte da população feminina [1,2]. Os avanços no diagnóstico e nos tratamentos adjuvantes têm melhorado o prognóstico da doença e aumentado a sobrevida do paciente [3,4]. No entanto, o aumento do risco de doenças cardiovasculares, como hipertensão, arritmias e insuficiência cardíaca, tem emergido como efeitos colaterais desses tratamentos [4,5]. Além disso, a cardiotoxicidade gerada pelas terapias anticâncer [6] podem acarretar desequilíbrios na modulação autonômica cardíaca [7].

Prejuízos no controle autonômico cardíaco aumentam os riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares [8] e estão associados à mortalidade em diversas populações [9]. Em pacientes com câncer, tem sido observada pior modulação autonômica cardíaca [7] e, particularmente em sobreviventes ao câncer de mama, foram observadas reduções no tônus parassimpático e na variabilidade global [10].

A prática de atividade física tem sido associada a um melhor controle autonômico cardíaco. Gilder e Ramsbottom [11], verificaram que mulheres com maiores níveis de atividade física apresentaram melhor variabilidade cardíaca quando comparadas a mulheres com níveis moderados. Curiosamente, se associações semelhantes são observadas em sobreviventes ao câncer, ainda permanecem pouco exploradas.

Considerando que a atividade física tem sido consistentemente recomendada para sobreviventes ao câncer [12,13], a compreensão dos efeitos autonômicos é importante para otimizar a prescrição de exercícios para essa população, que apresenta maior risco cardiovascular. Diante disso, o objetivo deste estudo foi analisar o papel de diferentes níveis de atividade física na modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama.

MÉTODOS

Caracterização do estudo e aspectos éticos

Trata-se de um estudo transversal desenvolvido na Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Presidente Prudente. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FCT/UNESP (CAAE: 54169416.6.0000.5402). Todas as voluntárias assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido concordando com a participação no estudo.

Sujeitos e critérios de seleção

A amostra foi calculada utilizando uma prevalência de 11,9%, com base na International Agency for Research on Cancer (IARC) [1], e erro tolerável de 5%, que gerou um número amostral mínimo de 90 pacientes. Para inclusão no estudo, as mulheres não poderiam apresentar doenças respiratórias, arritmias, marcapasso e transplante cardíaco, também não poderiam estar em tratamento com quimioterapia ou radioterapia. Participantes que apresentaram séries de intervalos RR com erro maior que 5% foram excluídas do estudo.

Um total de 163 sobreviventes ao câncer de mama, entre 35 e 80 anos, foram convidadas a participar do estudo; 42 não demonstraram interesse em participar e 121 mulheres aceitaram e agendaram um dia para avaliação, das quais 11 não compareceram à avaliação e 6 não foram elegíveis por motivos médicos (marcapasso e arritmia). Portanto, 104 sobreviventes ao câncer de mama foram avaliadas; entretanto, 5 foram excluídas das análises devido a erro técnico nos arquivos utilizados para avaliar o controle autonômico cardíaco. Assim, a amostra final deste estudo foi composta por 99 mulheres.

Coleta de dados pessoais e clínicos

Dados pessoais, história clínica (tempo de pós-operatório, tipo de cirurgia e tratamentos coadjuvantes), bem como informações sobre a presença de comorbidades foram obtidos por meio de entrevista.

A pressão arterial e a frequência cardíaca de repouso foram verificadas pelo dispositivo eletrônico e digital Omron HEM 742 (Omron Healthcare Co., Kyoto, Japão) [14]. Estes parâmetros foram coletados com a participante sentada, em repouso.

Avaliação da modulação autonômica

A avaliação da modulação autonômica foi realizada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Para esta avaliação foi utilizado um monitor cardíaco validado para captação da frequência cardíaca batimento-a-batimento (Polar RS800 CX, Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia) [15]. Os participantes foram instruídos a não ingerirem bebidas alcoólicas e/ou estimulantes e a não realizarem atividades físicas vigorosas por um período mínimo de 12 horas antes das avaliações.

As avaliações foram realizadas no período da tarde em sala com temperatura controlada (21 e 24 ° C) [16]. O sinal da frequência cardíaca foi registrado por 30 minutos com os pacientes em repouso e em decúbito dorsal, respirando espontaneamente. Os intervalos RR obtidos foram filtrados digital e manualmente para eliminar batimentos ectópicos prematuros e artefatos. Apenas séries com mais de 95% de ritmo sinusal foram incluídas no estudo [17]. O software utilizado para análise dos dados foi o Kubios HRV analysis, versão 2.2 (Kubios, Biosignal Analysis e Medical Image Group, Departamento de Física, Universidade de Kuopio, Finlândia [18]).

A análise da VFC foi realizada nos domínios do tempo, frequência e com métodos não lineares, utilizando 1000 intervalos RR do período mais estável dos traçados.

Os índices RMSSD e SDNN foram utilizados para análise da VFC no domínio do tempo. O índice RMSSD representa a atividade parassimpática e corresponde a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos (ms) [19]. O SDNN reflete a participação simpática e parassimpática e, representa o desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em ms [19].

Para análise da VFC no domínio da frequência foram utilizados os componentes espectrais de baixa frequência (LF – 0,04 a 0,15 Hz), alta frequência (HF – 0,15 a 0,4 Hz), em unidades normalizadas [19]. O LF corresponde a atuação simpática e parassimpática, com predomínio simpático, enquanto o HF indica atuação vagal. A análise espectral foi calculada utilizando o algoritmo da transformada rápida de Fourier [19].

Os métodos não lineares utilizados foram SD1, SD2 e relação SD1/SD2. O SD1 é um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento que representa a atividade parassimpática [19]. O índice SD2 representa a VFC em registros de longa duração e reflete a variabilidade global. A relação SD1/SD2 demonstra a razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR [19].

Avaliação do nível de atividade física

O nível de atividade física foi avaliado pelo questionário Baecke validado, de maneira autorreferida [20]. Este questionário foi comparado anteriormente com o gasto

energético medido pelo método da água duplamente marcada, padrão-ouro, e foi capaz de fornecer dados válidos sobre a atividade física [21].

O questionário Baecke é composto por 16 questões que abrangem três domínios da atividade física habitual nos últimos 12 meses: atividade física ocupacional, exercícios físicos no lazer e atividades físicas de lazer e locomoção. A soma desses três domínios compreende o nível de atividade física total [20]. Como o questionário de Baecke não fornece um ponto de corte e não houve um corte prévio encontrado na literatura, a amostra foi dividida em quartis e as mulheres no quartil inferior (quartil 1) foram classificadas como menos ativas fisicamente, enquanto as mulheres dos demais quartis (quartil 2-quartil 4) foram classificadas como mais ativas.

Análise estatística

Para verificar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de Shapiro Wilk. As variáveis de caracterização da amostra foram apresentadas como média e desvio padrão ou número absoluto e percentil, e o teste do qui-quadrado foi aplicado para comparação entre as menos ativas fisicamente e as mais ativas. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar os índices de modulação autonômica cardíaca entre os grupos de mulheres menos ativas e mais ativas fisicamente. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$ e o programa estatístico utilizado foi o SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

A tabela 1 apresenta a caracterização da amostra. As sobreviventes ao câncer de mama menos ativas apresentaram idade e IMC mais elevados do que as mais ativas fisicamente.

Tabela 1. Características pessoais e clínicas das sobreviventes ao câncer de mama, divididas em mais e menos ativas fisicamente. Dados apresentados em média \pm desvio padrão ou número absoluto (percentil), seguido do valor de p. n=99

Características	Menos ativas fisicamente (n=29)	Mais ativas fisicamente (N=70)	p
Idade (anos)	62,4 \pm 9,9	55,9 \pm 9,5	0,004
Índice de massa corporal (Kg/m²)	31,9 \pm 5,4	27,8 \pm 4,2	0,001
Tempo de pós operatório (meses)			
<12 meses	8 (8,1)	12 (12,1)	
12-24 meses	7 (7,1)	13 (13,1)	0,342
>24 meses	14 (14,1)	45 (45,5)	
Tipo de cirurgia			
Quadrantectomia	16 (16,2)	33 (33,3)	
Mastectomia	13 (13,1)	37 (37,4)	0,613
Tratamento Coadjuvante			
Quimioterapia	19 (19,2)	47 (47,5)	0,700
Radioterapia	15 (15,2)	46 (46,5)	0,328
Hormonioterapia	18 (18,2)	43 (43,4)	1,000
Nenhum	3 (3,1)	7 (7,1)	1,000
Comorbidades			
Hipertensão	15 (15,2)	24 (24,2)	0,164
Hipercolesterolemia	2 (2,0)	7 (7,1)	0,917
Hipotireoidismo	2 (2,0)	4 (4,0)	1,000
Depressão	2 (2,0)	2 (2,0)	0,713
Diabetes	7 (7,1)	7 (7,1)	0,128
Não apresenta	9 (9,1)	34 (34,3)	0,168
Nível de atividade física total	5,5 \pm 0,6	8,3 \pm 1,5	0,000
PAS (mmHg)	117,8 \pm 15,7	120,7 \pm 18,9	0,428
PAD (mmHg)	71,3 \pm 7,9	71,5 \pm 10,6	0,925
FCR (bpm)	82,9 \pm 13,2	79,6 \pm 11,8	0,189

kg/m²- quilogramas por metro quadrado; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FCR: frequência cardíaca de repouso; mmHg: milímetros de mercúrio; bpm: batimento por minuto.

A Tabela 2 apresenta as informações referentes à modulação autonômica cardíaca, considerando separadamente os três domínios de atividade física, sendo atividade física ocupacional, exercícios físicos no lazer e atividades físicas de lazer e locomoção. Não houve diferenças significativas entre as mulheres menos ativas e mais ativas fisicamente, em qualquer parâmetro da VFC.

Inserir Tabela 2

A Tabela 3 mostra a comparação da modulação autonômica cardíaca entre as classificações de intensidade de atividade física (mais e menos ativas fisicamente), considerando o nível de atividade física total, determinada pela soma dos três diferentes domínios. Observamos que as sobreviventes ao câncer de mama classificadas como mais ativas fisicamente apresentaram maiores valores de SDNN ($p = 0,008$) e SD2 ($p = 0,005$) quando comparadas às mulheres classificadas como menos ativas.

Inserir Tabela 3

Tabela 2. Comparação da modulação autonômica cardíaca entre os diferentes níveis de atividade física em sobreviventes ao câncer de mama, nos três domínios: atividade física ocupacional, exercícios físicos no lazer e atividades físicas de lazer e locomoção. n= 99

	Atividade física ocupacional			Exercícios físicos no lazer			Atividade física de lazer e locomoção		
	Menos ativas fisicamente (n=29)	Mais ativas fisicamente (N=70)	P	Menos ativas fisicamente (n=29)	Mais ativas fisicamente (N=70)	P	Menos ativas fisicamente (n=29)	Mais ativas fisicamente (N=70)	P
Domínio do tempo	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	P	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	P	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	P
RMSSD (ms)	15,85 (15,70)	17,10 (13,90)	0,233	16,00 (15,60)	17,05 (14,95)	0,422	18,20 (20,20)	16,15 (13,95)	0,495
SDNN (ms)	23,50 (22,40)	27,10 (13,60)	0,415	24,40 (9,55)	27,50 (15,82)	0,186	27,10 (21,50)	26,20 (13,73)	0,828
Domínio da frequência									
LF (un)	57,45 (32,98)	59,60 (30,70)	0,923	63,60 (26,70)	58,90 (32,15)	0,824	59,00 (32,00)	59,20 (29,28)	0,696
HF (un)	42,40 (32,88)	40,40 (30,60)	0,923	36,40 (26,65)	40,90 (32,17)	0,817	40,90 (32,10)	40,65 (29,20)	0,710
Plot de Poincaré									
SD1 (ms)	11,25 (11,10)	12,10 (10,50)	0,294	11,30 (11,05)	11,80 (10,43)	0,478	12,10 (13,70)	11,45 (9,85)	0,691
SD2 (ms)	31,15 (29,55)	36,00 (19,70)	0,437	30,50 (11,65)	36,40 (22,25)	0,143	36,30 (30,00)	35,10 (18,68)	0,814
SD1/SD2 (ms)	0,279 (0,159)	0,333 (0,175)	0,480	0,320 (0,224)	0,309 (0,176)	0,795	0,311 (0,177)	0,311 (0,180)	0,916

RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; ms: milissegundos; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em milissegundos; LF: Componente de baixa frequência; un: unidades normalizadas; HF: Componente de alta frequência; LF/HF: relação Componente de baixa frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; SD2: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos; SD1/SD2: razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR; IIQ= intervalo interquartil.

Tabela 3. Comparação da modulação autonômica cardíaca entre diferentes níveis de atividade física em sobreviventes ao câncer de mama, considerando todos os domínios de atividade física, “atividade física total”. n= 99

	Menos ativas fisicamente	Mais ativas fisicamente	
	(n=29)	(N=70)	
Domínio do tempo	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	P
RMSSD (ms)	14,70 (15,65)	18,05 (12,98)	0,053
SDNN (ms)	20,03 (13,40)	28,80 (14,02)	0,008
Domínio da frequência			
LF (un)	56,10 (32,75)	59,80 (29,45)	0,726
HF (un)	43,90 (32,90)	40,15 (29,43)	0,718
Plot de Poincaré			
SD1 (ms)	10,40 (11,05)	12,35 (9,80)	0,083
SD2 (ms)	29,20 (17,35)	38,75 (19,90)	0,005
SD1/SD2 (ms)	0,31 (0,19)	0,32 (0,17)	0,945

RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; ms: milissegundos; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em milissegundos; LF: Componente de baixa frequência; un: unidades normalizadas; HF: Componente de alta frequência; LF/HF: relação Componente de baixa frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; SD2: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos; SD1/SD2: razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR; IIQ= intervalo interquartil.

DISCUSSÃO

O presente estudo comparou a modulação autonômica cardíaca de acordo com os níveis de atividade física em sobreviventes ao câncer de mama. Os principais achados foram: 1) não houve diferença nos parâmetros da VFC analisados pelos domínios de atividade física habitual separadamente (atividade física ocupacional, exercícios físicos no lazer e atividades físicas de lazer e locomoção; 2) ao analisar a atividade física total, as sobreviventes ao câncer de mama com maior nível de atividade física apresentaram diferenças significativas na variabilidade global quando comparadas as menos ativas fisicamente.

Em relação a atividade física ocupacional, uma possível explicação para ausência de diferenças entre os grupos, é de que grande parte das mulheres, após o câncer de mama, ficam afastadas dos respectivos empregos com licença saúde, limitando-se algumas vezes a tarefas domésticas leves, o que praticamente não causaria alterações nesta modalidade de atividade física e conseqüentemente na comparação da modulação autonômica cardíaca.

No domínio de atividade física no lazer também não foram observadas diferenças na modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama mais ativas, quando comparadas as menos ativas. Uma hipótese para esses achados seria a pouca diferença na intensidade física de ambos os grupos, uma vez que o nível de atividade física em sobreviventes ao câncer de mama tem se mostrado baixo [22]. Rennie et al. [23] mostraram em um estudo, com homens de 45-68 anos, que a atividade física de intensidade moderada-vigorosa foi associada com melhor modulação autonômica cardíaca. Sendo assim, incrementos na atividade física realizada durante o

lazer poderia ser uma alternativa para melhora da modulação autonômica cardíaca, visto que neste domínio pode ser exigida uma maior intensidade.

Quanto às atividades de locomoção também não foram observadas diferenças na modulação autonômica cardíaca entre as mulheres mais e menos ativas. Resultados similares aos nossos foram observados por Pitanga et al.[24] em um estudo com adultos de 35-74 em que não foram observadas relações entre atividade física de locomoção e diminuição do risco cardiovascular. Uma das possíveis razões para os nossos achados é que se o deslocamento é de baixa intensidade ou se o indivíduo se locomove lentamente, os benefícios podem não ser significativos para a saúde [24].

Porém ao considerar o nível de atividade física total, que é o somatório das atividades físicas nos três diferentes domínios, foi observada maior modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama mais ativas quando comparadas às menos ativas. Estudos anteriores demonstraram que a prática de atividade física total, de forma regular, contribui para a melhoria do controle autonômico cardíaco em várias populações [25,26]. No presente estudo, sobreviventes ao câncer de mama mais ativas fisicamente apresentaram melhores valores de SDNN e SD2, o que sugere melhora na variabilidade global [19]. Espera-se que a atividade física regular contribua para o controle autonômico cardíaco, considerando que nessa condição há alterações no controle neural da circulação, com possível aumento do tônus vagal e redução do fluxo simpático [27,28].

O American College of Sport Medicine considera que o treinamento físico durante e após os tratamentos é seguro e eficaz, beneficia o funcionamento físico e ajuda a reduzir os sintomas adversos. Nas diretrizes, eles aconselham os sobreviventes ao câncer a evitar a inatividade física, mesmo em indivíduos com doença existente ou

em estágios difíceis de tratamento [29]. Especificamente na população com câncer de mama, evitar a inatividade física é uma das principais barreiras, pois as mulheres após o câncer apresentam falta de motivação para o exercício e pouca disposição para mudar os hábitos de atividade física [30].

Este estudo apresenta limitações. O desenho transversal não permite inferir relações causais. A avaliação da atividade física por autorrelato também pode ser considerada uma limitação. Como aspectos fortes destacam-se a especificidade da amostra, bem como o elevado número de participantes avaliadas. Outro fator positivo foi a avaliação da modulação autonômica cardíaca, que fornece um indicador cardiovascular mais global do que apenas a medida da frequência cardíaca de repouso.

Em síntese, a soma das diferentes atividades físicas ao longo do dia contribuiu para a melhora da variabilidade global das sobreviventes ao câncer de mama. Isso reforça a importância clínica do estímulo à prática de atividade física para essa população. Esses estímulos podem incluir incentivos para aumentá-la nos diferentes domínios, levando ao incremento da atividade física total.

Conflito de interesses

Os autores afirmam não haver conflitos de interesse.

Financiamento

Este trabalho foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. Disponível em: https://www.iarc.fr/wpcontent/uploads/2018/09/-pr263_E.pdf.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. Caro-Morán E, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, Díaz-Rodríguez L. Heart Rate Variability in Breast Cancer Survivors After the First Year of Treatments: A Case-Controlled Study. *Biol Res Nurs*. 2015; pii: 1099800414568100.
4. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular complications of cancer chemotherapy. *Canadian Journal of Cardiology*. *Can J Cardiol*. 2016;32(7): 852–62.
5. Oprea AD, Russell RR, Russell KS, Abu-Khalaf M. Chemotherapy agents with known cardiovascular side effects and their anesthetic implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31 (6):2206–26.
6. Kiselev AR, Gridnev VI, Prokhorov MD, Karavaev AS, Posnenkova OM, Ponomarenko VI, et al. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system. *Ann. Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(3):204–13.

7. De Couck M, Gidron Y. Norms of vagal nerve activity, indexed by Heart Rate Variability, in cancer patients. *Cancer Epidemiol.*2013;37(5):737-41.
8. Liao D, Cai J, Barnes RW, Tyroler HA, Rautaharju P, Holme I, et al. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens.* 1996;9(12 Pt 1):1147-56.
9. DePace NL, Mears JP, Yayac M, Colombo J. Cardiac autonomic testing and diagnosing heart disease. “A clinical perspective”. *Heart Int.* 2014; 9(2): 37–44.
10. Palma MR, Vanderlei LC, Ribeiro FE, Mantovani AM, Christofaro DG, Fregonesi CE. The relationship between post-operative time and cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors. *Int J Cardiol.* 2016;224:360-5.
11. Gilder M, Ramsbottom R. Measures of cardiac autonomic control in women with differing volumes of physical activity. *J Sports Sci.* 2008; 26(7):781-6.
12. Webb J, Foster J, Poulter E. Increasing the frequency of physical activity very brief advice for cancer patients. Development of an intervention using the behaviour change wheel. *Public Health.* 2016;133:45-56.
13. Friedenreich CM, Wang Q, Neilson HK, Kopciuk KA, McGregor SE, Courneya KS. Physical Activity and Survival After Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2016;70(4):576-85.
14. Palma MR, Vanderlei LCM, Ribeiro FE, de Andrade RCC, Fregonesi CEPT, Freitas Júnior IF, Christofaro DGD. Agreement analysis of oscillometric devices in the measure of resting heart rate in breast cancer survivors. *Blood Press Monit.*2018; 23(1):33-6.
15. de Rezende Barbosa MPC, Júnior JN, Bernardo AFB, Silva AKF, Vanderlei FM, Pastre CM, Vanderlei LCM. Effects of functional training on geometric

- indices of heart rate variability. *Journal of Sport and Health Science*. 2016; 5(2):183-9.
16. Ramos EMC, Vanderlei LCM, Ramos D, Teixeira LM, Pitta F, Veloso M. Influence of pursed-lip breathing on heart rate variability and cardiorespiratory parameters in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Rev bras fisioter*. 2009;13(4):288-93.
17. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde*. 2005;12(4):167-71.
18. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014; 113:210–20.
19. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardivasc*. 2009;24(2):205-17.
20. Florindo AA, Latorre MRDO. Validação e reprodutibilidade do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. *Rev Bras Med Esporte*. 2003; 9(3):121-8.
21. Philippaerts RM, Westerterp KR, Lefevre J. Doubly labelled water validation of three physical activity questionnaires. *Int J Sports Med*. 1999;20(5):284-9.
22. Gal R, Monninkhof EM, Peeters PHM, Van Gils CH, Van den Bongard DHJG, Wendel-Vos GCW, et al. Physical activity levels of women with breast cancer

- during and after treatment, a comparison with the Dutch female population. *Acta Oncol.* 2019;1-9.
23. Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol.* 2003;158(2):135-43.
24. Pitanga FJG, Matos SMA, Almeida MDC, Barreto SM, Aquino EML. Leisure-Time Physical Activity, but not Commuting Physical Activity, is Associated with Cardiovascular Risk among ELSA-Brasil Participants. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(1):36-43.
25. Jurca R, Church TS, Morss GM, Jordan AN, Earnest CP. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. *Am Heart J.* 2004;147(5):e21.
26. Sarmiento AO, Santos ADC, Trombetta IC, Dantas MM, Oliveira Marques AC, do Nascimento LS, et al. Regular physical exercise improves cardiac autonomic and muscle vasodilatory responses to isometric exercise in healthy elderly. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1021-8.
27. Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(4):377-84.
28. Goit RK, Pant BN, Shrewastwa MK. Moderate intensity exercise improves heart rate variability in obese adults with type 2 diabetes. *Indian Heart J.* 2018;70(4):486-91.
29. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on

exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(7):1409-26.

30. Desbiens C, Filion M, Brien MC, Hogue JC, Laflamme C, Lemieux J. Impact of physical activity in group versus individual physical activity on fatigue in patients with breast cancer: A pilot study. *Breast.* 2017;35:8-13.

ARTIGO 2

ASSOCIAÇÃO ENTRE MODULAÇÃO PARASSIMPÁTICA E TEMPO GASTO EM COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO EM SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA: ESTUDO DE COORTE

ASSOCIATION BETWEEN PARASYMPATHETIC MODULATION AND TIME SPENT IN SEDENTARY BEHAVIOR IN BREAST CANCER SURVIVORS: COHORT STUDY

Mariana Romanholi Palma¹, Cristina Elena Prado Teles Fregonesi², Diego Giulliano Destro Christofaro³.

¹Discente de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT/UNESP – Presidente Prudente.

²Docente do Departamento de Fisioterapia e do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT/UNESP – Presidente Prudente.

³Docente do Departamento de Educação Física e do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT/UNESP – Presidente Prudente.

RESUMO

Introdução: As sobreviventes ao câncer de mama frequentemente apresentam alterações na função autonômica cardíaca. No entanto, os efeitos do tempo gasto em comportamento sedentário na modulação autonômica cardíaca são pouco conhecidos nessa população. **Objetivo:** Analisar a influência longitudinal do tempo gasto em comportamento sedentário na modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama. **Métodos:** Estudo de coorte de 12 meses, com 67 sobreviventes ao câncer de mama. A modulação autonômica cardíaca foi avaliada por meio da variabilidade da frequência cardíaca e o comportamento sedentário por autorrelato do tempo gasto sentada durante o dia. A relação entre as variáveis foi analisada pela correlação de Pearson e sua magnitude por meio de regressão linear. **Resultados:** No momento inicial, não houve associação entre o comportamento sedentário e a modulação autonômica cardíaca. Nas análises Delta foram observadas diferenças marginais para RMSSD ($\beta=-6,58$ [95% IC-13,65; 0,59]) e SD1 ($\beta=-6,68$ [IC 95%-13,87;0,51]). Em 12 meses de follow-up houve aumento no tempo gasto em comportamento sedentário, que foi relacionado negativamente com os valores de RMSSD ($\beta=-0,93$ [IC 95%=-1,62;-0,23]), PNN50 ($\beta=-0,53$ [95% IC=-0,93;-0,12]) e SD1 ($\beta=-0,66$; [IC 95%=-1,15;-0,16]). **Conclusão:** O aumento do tempo gasto em comportamento sedentário, das sobreviventes ao câncer de mama, foi associado à piora da modulação parassimpática após 12 meses de follow-up.

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

ABSTRACT

Background: Breast cancer survivors frequently present cardiac autonomic dysfunction. However, the effects of time spent in sedentary behavior on cardiac autonomic modulation are still little known in this population. **Objective:** To analyze the longitudinal influence of time spent in sedentary behavior on cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors. **Methods:** This is a cohort study of 12 months with 67 breast cancer survivors. Cardiac autonomic modulation was assessed by heart rate variability and sedentary behavior by self-report of time spent sitting during the day. The relationship between the variables was analyzed by the Pearson correlation and its magnitude by linear regression. **Results:** At baseline, no associations were found regarding time in sedentary behavior and cardiac autonomic modulation. In the Delta analyzes, marginal differences were observed for RMSSD and SD1. At 12 months follow-up there was an increase in the time spent in sedentary behavior, which was negatively related to the values of RMSSD, PNN50, and SD1. **Conclusions:** The increase in time spent in sedentary behavior of breast cancer survivors was associated with worsening of parasympathetic modulation after 12 months of follow-up.

Keywords: Sedentary Lifestyle; Heart Rate; Breast Neoplasms; Autonomic Nervous System.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama está entre os principais tipos de câncer no mundo e é o quinto em termos de mortalidade¹. Encontra-se entre os líderes em número de novos casos, com aproximadamente 2,1 milhões de diagnósticos em 2018¹. O tempo de sobrevivência após a doença tem aumentado com os avanços no diagnóstico e nos tratamentos adjuvantes², no entanto, as sobreviventes ao câncer de mama apresentam risco cardiovascular aumentado³ e frequentemente manifestam desequilíbrios na modulação autonômica cardíaca, como consequências desses tratamentos⁴.

A modulação autonômica cardíaca pode ser avaliada de maneira não invasiva, por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)⁵. Essa ferramenta é de grande importância na prática clínica, uma vez que mudanças em seus padrões podem prever comprometimentos na saúde⁵. Os índices parassimpáticos quando reduzidos estão associados a maiores riscos de eventos cardíacos e mortalidade por todas as causas⁶ e, em sobreviventes ao câncer de mama a maior modulação vagal esteve associada a melhores prognósticos⁷.

Tanto alterações no controle autonômico cardíaco quanto aumento no risco de desenvolver câncer de mama tem sido frequentemente associados ao tempo prolongado em comportamento sedentário^{8,9}. Este é caracterizado por atividades com baixo gasto energético, geralmente abaixo de 1,5 da taxa metabólica basal^{10,11}. Phillips et al. 2015¹², verificaram em seu estudo que as sobreviventes ao câncer de mama passam mais tempo sedentárias que controles saudáveis. No entanto, ainda não está claro se esse maior tempo gasto em comportamento sedentário está associado a prejuízos no controle autonômico cardíaco nessa população.

Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar a influência longitudinal do tempo gasto em comportamento sedentário na modulação parassimpática em sobreviventes ao câncer de mama. Nossa hipótese é de que com o aumento do tempo de comportamento sedentário, ao longo de doze meses, as sobreviventes ao câncer de mama apresentem prejuízos na modulação autonômica cardíaca, com redução da modulação parassimpática.

MÉTODOS

Tipo de estudo e aspectos éticos

Estudo de coorte de 12 meses desenvolvido na Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), no Campus de Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade (CAAE: 54169416.6.0000.5402) e todas as voluntárias assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Participantes e critérios de seleção

Participaram deste estudo 67 mulheres sobreviventes ao câncer de mama, avaliadas no momento inicial e em 12 meses de follow-up. As participantes foram recrutadas por meio do contato com uma associação local de apoio ao câncer de mama e por indicações diretas de mastologistas da cidade. Para inclusão, as mulheres não poderiam apresentar arritmias, doenças respiratórias, marca-passo ou transplante cardíaco e não estar em período de tratamento com quimioterapia ou radioterapia.

Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se uma relação esperada entre o índice RMSSD e o comportamento sedentário de $r = 0,36$, erro alfa de 5% e poder de 80%, que resultou em uma amostra mínima de 59 participantes.

Coleta de dados

Inicialmente foram coletados dados pessoais (idade e estado civil) e informações clínicas (data da cirurgia do câncer de mama, tipo de cirurgia e tratamentos coadjuvantes), bem como informações sobre a presença de comorbidades. Também foram coletados o peso e estatura das participantes, por meio de balança digital com estadiômetro, Welmy® W110H (Welmy, Santa Bárbara d'Oeste, SP, Brazil), para o cálculo do índice de massa corporal (IMC).

O nível socioeconômico foi avaliado por meio de um questionário que utiliza o critério de classificação econômica segundo escolaridade e bens de consumo, classificado de acordo com a Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)^{13,14}.

Posteriormente foram realizadas as avaliações da modulação autonômica cardíaca e do tempo gasto em comportamento sedentário. Estas foram repetidas após 12 meses.

Avaliação da Modulação autonômica cardíaca

A modulação autonômica cardíaca foi avaliada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Para esta avaliação, foi utilizado um monitor cardíaco validado para captação da frequência cardíaca batimento-a-batimento (Polar RS800 CX, Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia)¹⁵. Os batimentos cardíacos foram registrados por

30 minutos com as pacientes em repouso e em decúbito dorsal. As avaliações foram realizadas no período da tarde, em sala com temperatura controlada (21 e 24 ° C)¹⁶.

Todas as participantes foram instruídas a não realizar atividades físicas vigorosas e não ingerir bebidas estimulantes e / ou alcoólicas por um período mínimo de 12 horas antes das avaliações. Os intervalos RR obtidos foram filtrados digital e manualmente para eliminar batimentos ectópicos prematuros e artefatos. Apenas séries com mais de 95% de ritmo sinusal foram incluídas no estudo¹⁷. A análise da VFC foi realizada nos domínios de frequência e tempo, considerando os índices de predominância parassimpática, utilizando 1000 intervalos RR obtidos a partir dos períodos mais estáveis do traçado. O software utilizado para análise dos dados foi o Kubios HRV analysis, versão 2.2 (Kuopio, Finlândia)¹⁸.

Análise da Variabilidade da Frequência cardíaca

Os índices RMSSD, PNN50, e SD1, de modulação parassimpática, foram utilizados para análise da VFC no domínio do tempo. O RMSSD representa a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, apresentado em milissegundos (ms)⁵. O PNN50 corresponde à porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms⁵. E, o SD1 é um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento⁵.

Para análise da VFC no domínio da frequência foi utilizado o componente espectral de alta frequência (HF – 0,15 a 0,4 Hz), apresentado em unidades normalizadas (un) e milissegundos ao quadrado (ms²)⁵. A análise espectral foi calculada utilizando o algoritmo da transformada rápida de Fourier.

Tempo gasto em comportamento sedentário

O tempo gasto em comportamento sedentário foi avaliado por meio do relato das participantes quanto ao tempo em que ficavam sentadas durante o dia, com uma pergunta semelhante à do Questionário Internacional de Atividade Física, que fornece informações sobre a atividade sedentária, com validade e confiabilidade aceitáveis^{19,20}. A pergunta feita foi: "Quantas horas a cada 24 horas por dia você usualmente gasta sentada?"²⁰.

Análise estatística

As variáveis de caracterização da amostra foram expressas em média e desvio padrão ou número absoluto e percentil. A relação entre o tempo gasto em comportamento sedentário e a modulação autonômica cardíaca foi analisada pela correlação de Pearson. A magnitude dessas relações foi analisada por meio de regressão linear não ajustada e ajustada por idade e condição socioeconômica. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 15.0, a significância estatística adotada foi de 5% e o intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra no momento inicial. O tipo de cirurgia mais prevalente foi a mastectomia, enquanto o tratamento mais utilizado foi a quimioterapia. Dentre as comorbidades, a mais prevalente foi hipertensão.

Tabela 1. Características pessoais e clínicas das sobreviventes ao câncer de mama. Dados apresentados como média \pm desvio padrão ou número absoluto (percentil). n=67

Características	
Idade (anos)	58,24 \pm 9,56
Índice de massa corporal (Kg/m²)	28,86 \pm 4,67
Tempo de pós-operatório (meses)	
<12 meses	13 (19,4)
12-24 meses	13 (19,4)
>24 meses	41 (61,2)
Tipo de cirurgia	
Quadrantectomia	28 (41,8)
Mastectomia	39 (58,2)
Tratamento Coadjuvante	
Quimioterapia	50 (74,6)
Radioterapia	42 (62,7)
Hormonioterapia	40 (59,7)
Nenhum	6 (8,9)
Comorbidades	
Hipertensão	28 (41,8)
Hipercolesterolemia	8 (11,9)
Hipotireoidismo	4 (6,0)
Depressão	4 (6,0)
Diabetes	6 (8,9)
Não apresenta	23 (34,3)

kg/m²- quilograma por metro quadrado.

A Tabela 2 mostra os valores dos índices da VFC e o tempo gasto em comportamento sedentário no momento inicial e nos 12 meses de follow-up. Observa-se que houve aumento de aproximadamente duas horas ao longo de doze meses do tempo gasto em comportamento sedentário.

Tabela 2. Modulação autonômica cardíaca e tempo gasto em comportamento sedentário no momento inicial e em 12 meses de follow-up. Dados apresentados como média \pm erro padrão.

	Momento inicial	12 meses de	
	(n=67)	Follow-up (n=67)	p
Índices da VFC			
RMSSD (ms)	18,8 \pm 1,2	17,9 \pm 1,1	0,424
PNN50 (ms)	3,7 \pm 0,8	2,5 \pm 0,6	0,088
SD1 (ms)	13,3 \pm 0,9	12,7 \pm 0,7	0,473
HF (ms ²)	170,8 \pm 24,8	144,7 \pm 20,6	0,159
HF (un)	39,1 \pm 2,2	41,3 \pm 2,35	0,257
Tempo em CS (horas)	6,22 \pm 0,4	8,2 \pm 0,4	0,001

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; ms: milissegundos; PNN50: porcentagem de NN50 em relação à quantidade total de intervalos NN; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; HF: componente de alta frequência; ms²: milissegundos ao quadrado; un: unidades normalizadas. CS: comportamento sedentário.

A Tabela 3 mostra a associação entre o tempo gasto em comportamento sedentário e os índices parassimpáticos da modulação autonômica cardíaca no início do estudo. Nenhuma associação significativa foi observada no momento inicial.

Tabela 3. Associação entre o tempo gasto em comportamento sedentário e a modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama no momento inicial.

	Momento inicial (n=67)		
	β	95%CI	P
RMSSD (ms)	-0,17	-1,00 0,64	0,667
PNN50 (ms)	-0,24	-0,77; 0,28	0,365
SD1 (ms)	-1,19	-0,70; 0,46	0,686
HF (ms ²)	-4,93	-21,55; 11,68	0,555
HF (un)	0,03	-1,52; 1,44	0,960

RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; ms: milissegundos; PNN50: porcentagem de NN50 em relação à quantidade total de intervalos NN; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; HF: componente de alta frequência; ms²: milissegundos ao quadrado; un: unidades normalizadas. Ajustado por idade e nível socioeconômico.

A Tabela 4 apresenta a associação entre as mudanças (momento 2 - momento

1) no tempo gasto em comportamento sedentário com as mudanças nos parâmetros da modulação autonômica cardíaca, desde o momento inicial até os 12 meses de follow-up.

Houve uma associação marginal entre as mudanças no tempo gasto em comportamento sedentário e as mudanças nos índices RMSSD e SD1.

Tabela 4. Associação da diferença do delta, entre momento inicial e 12 meses de follow-up, da modulação autonômica cardíaca e tempo gasto em comportamento sedentário.

Tempo gasto em comportamento sedentário (n=67)			
	β	95%CI	P
RMSSD (ms)	-6,58	-13,65; 0,59	0,072
PNN50 (ms)	0,28	-38,90; 39,46	0,989
SD1 (ms)	-6,68	-13,87; 0,51	0,068
HF (ms ²)	-13,31	-32,83; 6,20	0,178
HF (un)	-1,99	-2,05; 1,56	0,468

RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; ms: milissegundos; PNN50: porcentagem de NN50 em relação à quantidade total de intervalos NN; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; HF: componente de alta frequência; ms²: milissegundos ao quadrado; un: unidades normalizadas. Ajustado por idade e nível socioeconômico.

A Tabela 5 mostra a associação entre o tempo gasto em comportamento sedentário e os índices parassimpáticos da modulação autonômica cardíaca no momento de 12 meses de follow-up. Houve associação significativa entre o tempo gasto em comportamento sedentário e os índices RMSSD, PNN50 e SD1. Para cada hora a mais em comportamento sedentário houve redução de 0,93 no RMSSD; 0,53 em PNN50 e 0,66 em SD1.

Tabela 5. Associação entre tempo gasto em comportamento sedentário e modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama em 12 meses de follow-up.

	12 meses de Follow-up (n=67)		
	β	95%CI	P
RMSSD (ms)	-0,93	-1,62; -0,23	0,010
PNN50 (ms)	-0,53	-0,93; -0,12	0,011
SD1 (ms)	-0,66	-1,15; -0,16	0,009
HF (ms ²)	-12,23	-7,59; 1,32	0,072
HF (un)	-0,43	-1,98; 1,12	0,373

RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; ms: milissegundos; PNN50: porcentagem de NN50 em relação à quantidade total de intervalos NN; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; HF: componente de alta frequência; ms²: milissegundos ao quadrado; un: unidades normalizadas. Ajustado por idade e nível socioeconômico.

DISCUSSÃO

Os resultados do estudo indicaram que: (i) sobreviventes ao câncer de mama aumentaram o tempo gasto em comportamento sedentário após 12 meses; (ii) houve uma associação do tempo gasto em comportamento sedentário com a modulação autonômica cardíaca após 12 meses de follow-up.

Evidências anteriores demonstram que sobreviventes ao câncer de mama gastam mais tempo em comportamento sedentário e menos tempo ativas que mulheres saudáveis¹². No presente estudo, as mulheres aumentaram o tempo gasto em comportamento sedentário em um período de 12 meses. Essa prática acarreta efeitos deletérios à saúde, independente do nível de exercício, além de estar associada a doenças cardiovasculares²¹. Uma possível explicação para este comportamento são os efeitos colaterais dos tratamentos coadjuvantes como dor, fadiga e náusea²².

Após 12 meses, o tempo gasto em comportamento sedentário foi associado à redução nos índices parassimpáticos da modulação autonômica cardíaca (RMSSD, PNN50 e SD1). Os possíveis mecanismos que ligam o comportamento sedentário à piora na função autonômica já foram discutidos anteriormente. A reduzida mobilidade muscular diminui a utilização de glicose pelos músculos, aumentando a resistência à insulina. Além disso, a redução no gasto energético aumenta o acúmulo de lipídios e, conseqüentemente, a adiposidade central, levando à inflamação²³ e prejuízos na função cardiovascular²⁴⁻²⁶.

Embora alguns dos riscos do estilo de vida sedentário já fossem conhecidos, não estava claro o impacto do mesmo na modulação autonômica cardíaca das sobreviventes ao câncer de mama. Nota-se que o comportamento sedentário é uma condição que altera o equilíbrio autonômico cardíaco, principalmente quando mantido em longo prazo. Sabendo que se trata de um fator de risco modificável para a recorrência do câncer²⁷ e que a redução vagal pode interferir no prognóstico da doença²⁸, intervenções de saúde pública são necessárias para alertar a população sobre os danos associados a este comportamento, a fim de reduzir o tempo de sedentarismo.

A avaliação subjetiva do tempo gasto em comportamento sedentário por meio do questionário é uma limitação evidente, que pode ser inerente aos vieses de memória. No entanto, a especificidade dos participantes do presente estudo (sobreviventes ao câncer de mama) e o tipo de delineamento do estudo, sendo follow-up de 12 meses, podem ser considerados como pontos fortes.

Em conclusão, as sobreviventes ao câncer de mama aumentaram o tempo gasto em o comportamento sedentário ao longo de 12 meses e essas alterações estiveram relacionadas a prejuízos na modulação parassimpática. Como aplicação prática,

estratégias de interrupções do comportamento sedentário, promoção de atividade física leve e adoção de hábitos de vida mais ativos podem ser importantes estratégias para a prevenção de agravos cardiovasculares em mulheres sobreviventes ao câncer de mama.

Conflito de interesses

Os autores relatam não haver conflitos de interesse.

Financiamento

Este trabalho foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. Disponível em: https://www.iarc.fr/wpcontent/uploads/2018/09/-pr263_E.pdf.
2. Caro-Morán E, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, Díaz-Rodríguez L. Heart Rate Variability in Breast Cancer Survivors After the First Year of Treatments: A Case-Controlled Study. *Biol Res Nurs*. 2015; pii: 1099800414568100.
3. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*. 2016;27(1):6-13.

4. Palma MR, Vanderlei LC, Ribeiro FE, Mantovani AM, Christofaro DG, Fregonesi CE. The relationship between post-operative time and cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors. *Int J Cardiol.* 2016;224:360-5.
5. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardivasc.* 2009;24(2):205-17.
6. Thayer JF¹, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010 ;141(2):122-31.
7. Giese-Davis J, Wilhelm FH, Tamagawa R, Palesh O, Neri E, Taylor CB, et al. Higher vagal activity as related to survival in patients with advanced breast cancer: an analysis of autonomic dysregulation. *Psychosom Med.* 2015;77(4):346-55.
8. Miyagi R, Sasawaki Y, Shiotani H. The influence of short-term sedentary behavior on circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Chronobiol Int.* 2018; 3:1-7.
9. Zhou Y, Zhao H, Peng C. Association of sedentary behavior with the risk of breast cancer in women: update meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol.* 2015;25(9):687-97.
10. Network SBR. Letter to the Editor: Standardized use of the terms " sedentary" and " sedentary behaviours". *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;37(3):540–2.
11. Owen N, Sparling PB, Healy GN, Dunstan DW, Matthews CE. Sedentary behavior: emerging evidence for a new health risk. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(12):1138-41.

12. Phillips SM, Dodd KW, Steeves J, McClain J, Alfano CM, McAuley E. Physical activity and sedentary behavior in breast cancer survivors: New insight into activity patterns and potential intervention targets. *Gynecol Oncol.* 2015;138(2):398-404.
13. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica no Brasil; 2008. Disponível em: www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=07.
14. Altafim ERP, McCoy DC, Linhares MBM. Relations between parenting practices, socioeconomic status, and child behavior in Brazil. *Child Youth Serv Rev.* 2018; 89:93- 102.
15. de Rezende Barbosa MPC, Júnior JN, Bernardo AFB, Silva AKF, Vanderlei FM, Pastre CM, Vanderlei LCM. Effects of functional training on geometric indices of heart rate variability. *J Sport Health Sci.* 2016;5(2):183-9;
16. Ramos EMC, Vanderlei LCM, Ramos D, Teixeira LM, Pitta F, Veloso M. Influence of pursed-lip breathing on heart rate variability and cardiorespiratory parameters in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Rev bras fisioter.* 2009;13(4): 288-93.
17. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(4):167-71.
18. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014; 113:210–20.

19. Craig CL, Marshall AL, Sjo"stro"m M, Bauman AE , Booth ML , Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35 (8):1381-95.
20. Van der Ploeg HP, Chey T, Korda RJ, Banks E, Bauman A. Sitting time and allcause mortality risk in 222,497 Australian adults. *Arch Intern Med.* 2012;172:494–500.
21. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162(2):123-32.
22. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner R, Gilliland FD, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer.* 2003;97(7):1746-57.
23. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF, Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med.* 1997;337(6):408–16.
24. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(5):457-66.
25. Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol.* 2012;59(2):117-22.
26. Lambert E, Straznicky N, Sari CI, Eikelis N, Hering D, Head G, et al. Dyslipidemia is associated with sympathetic nervous activation and impaired endothelial function in young females. *Am J Hypertens.* 2013;26(2):250-6.

27. Fassier P, Zelek L, Partula V, Srour B, Bachmann P, Touillaud M, et al. Variations of physical activity and sedentary behavior between before and after cancer diagnosis: Results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4629.
28. Kloter E, Barrueto K, Klein SD, Scholkmann F, Wolf U. Heart Rate Variability as a Prognostic Factor for Cancer Survival – A Systematic Review. *Front Physiol*. 2018; 9: 623.

ARTIGO 3

**A ASSOCIAÇÃO ENTRE ADIPOSIDADE CORPORAL E MODULAÇÃO
AUTÔNOMICA CARDÍACA EM SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA
PODE SER ATENUADA PELO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA? COORTE DE
DOZE MESES**

**CAN THE ASSOCIATION BETWEEN BODY ADIPOSITY AND AUTONOMIC
HEART MODULATION IN BREAST CANCER SURVIVORS BE
ATTENUATED BY THE LEVEL OF PHYSICAL ACTIVITY? COHORT OF
TWELVE MONTHS**

Mariana Romanholi Palma¹, Cristina Elena Prado Teles Fregonesi², Diego Giulliano Destro Christofaro³.

¹Discente de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT/UNESP – Presidente Prudente.

²Docente do Departamento de Fisioterapia e do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT/UNESP – Presidente Prudente.

³Docente do Departamento de Educação Física e do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT/UNESP – Presidente Prudente.

RESUMO

Objetivo: Verificar se o nível de atividade física (AF) pode atenuar a possível relação entre a adiposidade corporal e a modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama. **Métodos:** Estudo coorte de 12 meses, com 64 sobreviventes ao câncer de mama. O nível de AF foi avaliado pelo questionário de Baecke. A avaliação da adiposidade foi realizada por Bioimpedância elétrica (InBody 720) e os valores considerados para análise foram do percentual de gordura corporal (PGC). A modulação autonômica foi avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca. A relação entre a adiposidade corporal e a modulação autonômica cardíaca foi analisada pela correlação de Pearson. Para verificar a magnitude das associações foram criados dois modelos multivariados, utilizando-se regressão linear, o primeiro considerou as associações ajustadas por idade, condição socioeconômica, estado civil e tipo de cirurgia e no segundo foi inserido o nível AF. **Resultados:** Houve correlação negativa entre a adiposidade corporal e a modulação autonômica cardíaca. Na análise multivariada os índices RMSSD, SDNN, PNN50, HF (ms^2), SD1 e SD1/SD2 apresentaram-se reduzidos ($p \leq 0,05$) nas sobreviventes com maior PGC e quando ajustados pelo nível de AF houve uma atenuação, com significância ($p \leq 0,05$) para os índices SDNN e SD1/SD2. **Conclusão:** O aumento do PGC esteve associado à piora da modulação autonômica cardíaca nas sobreviventes ao câncer de mama e o nível de AF foi capaz de atenuar a relação entre o PCG e os índices SDNN e SD1/SD2.

Palavras-chave: Adiposidade; Exercício; Frequência Cardíaca; Neoplasias da Mama; Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

Objective: To verify if the practice of physical activity could attenuate the possible relationship between body adiposity and cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors. **Methods:** A 12-month cohort study with 64 survivors of breast cancer. Physical activity level was evaluated by the Baecke questionnaire. The adiposity assessment was performed by Electrical Bioimpedance (InBody 720), considering the Body fat percentage (BFP) for the analysis. Autonomic modulation was assessed by heart rate variability. The relationship between body adiposity and cardiac autonomic modulation was analyzed by Pearson's correlation. In order to verify the magnitude of the associations, two multivariate models were created, using linear regression; the first one considered the associations adjusted for age, socioeconomic condition, marital status, and type of surgery and in the second the physical activity level was inserted. **Results:** The data demonstrate a negative correlation between body adiposity and cardiac autonomic modulation. In the multivariate analysis the RMSSD, SDNN, PNN50, HF (ms²), SD1, and SD1/SD2 indices were reduced ($p \leq 0.05$) in the survivors with higher BFP and when adjusted for the physical activity level there was attenuation, with significance ($p \leq 0.05$) for the SDNN and SD1/SD2 indices. **Conclusion:** Increased BFP was associated with worsening cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors, and the physical activity level was able to attenuate the relationship between PCG and the SDNN and SD1/SD2 indices.

Keywords: Adiposity; Exercise; Heart Rate; Breast Neoplasms; Autonomic Nervous System.

INTRODUÇÃO

A incidência de câncer continua crescente em todo o mundo¹. O câncer de mama teve número estimado de aproximadamente 2,1 milhões de diagnósticos em 2018¹. O aumento no risco de incidência da doença tem forte relação com a adiposidade^{2,3}. Além disso, o excesso de gordura está associado com a resistência ao tratamento, piores prognósticos³ e risco de recorrência de neoplasia da mama⁴.

A adiposidade também é fator de risco para outras patologias, como diabetes mellitus tipo II e doenças cardíacas⁵. É comum que pacientes com câncer de mama, devido ao tratamento de combate a doença, apresentem riscos cardiovasculares e inclusive alterações na modulação autonômica cardíaca, com redução vagal⁶. Ressalta-se que a modulação autonômica cardíaca é de grande importância clínica, pois seus padrões são considerados indicadores de saúde, sendo que a maior atividade vagal está associada ao melhor prognóstico em sobreviventes ao câncer de mama⁷ e a redução desses índices indica adaptação inadequada do sistema nervoso autônomo⁸, além de maior risco de eventos cardíacos⁹.

O tratamento coadjuvante do câncer, principalmente quando feito à base de antraciclinas, pode acarretar mudanças na composição corporal, contribuindo para o aumento da massa gorda¹⁰ e conseqüentemente, pode resultar em pior resposta cardiovascular dessas pacientes.

Diante disso, a prática de atividade física parece ser uma ferramenta interessante e de baixo custo para auxiliar na redução da adiposidade corporal e incrementos na modulação autonômica cardíaca¹¹. Em estudo de Correa-Rodríguez et al. 2017¹², foi observado que a atividade física esteve associada a melhores parâmetros de composição corporal. Em relação ao sistema cardiovascular, a atividade física pode beneficia-lo com

aumento no tônus vagal e reduções da pressão arterial e da atividade simpática¹³. Além disso, a atividade física de moderada a vigorosa intensidade, autorrelatadas, apresentaram efeito protetor sobre o risco do câncer de mama¹⁴.

Porém, ainda são incipientes na literatura estudos com delineamento prospectivo que tivessem como objetivo verificar se o nível de atividade física poderia atenuar a possível relação entre a adiposidade corporal e a modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama. A hipótese desse estudo é de que a adiposidade influencie negativamente na função autonômica cardíaca e que maiores níveis de atividade física sejam capazes de minimizar esses efeitos.

MÉTODOS

Caracterização do estudo e aspectos éticos

Estudo coorte de 12 meses aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Presidente Prudente (Protocolo 019093/2016).

Amostra e critérios de seleção

A amostra foi composta por 64 mulheres sobreviventes ao câncer de mama, convidadas a partir do contato com uma associação local de apoio ao câncer de mama e de indicações diretas de mastologistas da cidade. Todas foram avaliadas em um momento inicial e reavaliadas após 12 meses. Como critério de inclusão, as participantes não poderiam apresentar doenças respiratórias, arritmias, marcapasso e transplante cardíaco. Também não poderiam estar em período de tratamento com quimioterapia ou radioterapia (mínimo de 30 dias da última sessão).

Coleta de dados

Foram coletados dados pessoais (nome e data de nascimento) e clínicos (informações quanto à presença de comorbidades, medicamentos em uso, tempo de diagnóstico e cirurgia do câncer de mama, tipo de procedimento cirúrgico e tratamentos coadjuvantes).

A avaliação do nível socioeconômico foi realizada por meio de questionário da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) que utiliza o critério de classificação econômica do Brasil de acordo com a escolaridade e bens de consumo. A somatória de pontos do questionário gera uma classificação socioeconômica, sendo que quanto maior, melhor nível socioeconômico¹⁵.

Avaliação do nível de atividade física

O nível de atividade física foi avaliado por meio do questionário de Baecke, validado e composto de 16 questões que abrangem três seções de atividade física habitual dos últimos 12 meses, sendo elas: seção 1 - escore de atividade física ocupacional, com oito questões; seção 2- escore de exercícios físicos no lazer, com quatro questões; seção 3- escore de atividades físicas de lazer e locomoção, com quatro questões¹⁶. O escore total de atividade física é gerado pelo somatório final dos diferentes domínios e quanto maior o valor, maiores os níveis de atividade física. Este questionário foi comparado anteriormente com o método da água duplamente marcada, considerada padrão-ouro, e forneceu dados válidos sobre a atividade física¹⁷.

Avaliação da composição corporal

Para o cálculo do índice de massa corporal (IMC) foram coletados o peso e estatura das participantes, por meio de balança digital com estadiômetro, Welmy® W110H (Welmy, Santa Bárbara d'Oeste, SP, Brazil). A fórmula utilizada foi da massa (quilogramas), dividida pela altura (metros) ao quadrado¹⁸.

A avaliação da adiposidade corporal foi realizada por meio da Bioimpedância elétrica (BIA) com o InBody 720 (Biospace, Seoul, Coreia). A BIA fornece medições confiáveis da composição corporal de maneira simples, rápida e não invasiva¹⁹. O equipamento possui oito eletrodos, sendo quatro nas mãos (palmas das mãos e polegares) e quatro nos pés (parte anterior e calcanhar de cada pé), permitindo avaliar cinco impedâncias segmentares (braço direito, braço esquerdo, tronco, perna direita e perna esquerda) mediadas a 1, 5, 50, 250, 500 e 1.000 KHz²⁰. Os valores considerados para análise foram do percentual de gordura corporal (PGC). O PGC captado pela BIA já foi comparado com a técnica de diluição de óxido de deutério, e apresentou alta concordância, sendo considerado um método favorável para esta medida¹⁹.

Avaliação e análise da modulação autonômica cardíaca

A avaliação da modulação autonômica foi realizada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). O equipamento utilizado foi o Polar RS800 CX (Polar Electro Oy, Kempele, Finland), previamente validado para captação da frequência cardíaca²¹. Todas as coletas foram realizadas no período da tarde, em sala com temperatura entre 21 a 24° C²². As participantes foram orientadas para que 12 horas antes da avaliação não fizessem uso de bebidas alcoólicas e/ou estimulantes, a fim de não influenciar o comportamento autonômico cardíaco no momento da coleta²².

Para avaliar a VFC, a frequência cardíaca foi registrada batimento a batimento, durante 30 minutos, com a participante em decúbito dorsal, em repouso. Na série de intervalos RR obtida, foi feita uma filtragem digital, complementada por manual para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos. Foram consideradas apenas séries com mais de 95% de batimentos sinusais²³.

A análise da VFC foi realizada por meio de métodos lineares (domínios do tempo e da frequência) e não lineares (plot de Poincaré), utilizando os 1000 batimentos do período mais estável dos traçados.

Os índices analisados no domínio do tempo foram RMSSD, SDNN e PNN50. O índice RMSSD é definido como sendo a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos (ms) e representa a modulação parassimpática⁸. O SDNN é definido como o desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em ms e reflete a participação de ambos os ramos, simpático e parassimpático⁸. O índice PNN50 corresponde a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms e indica modulação parassimpática⁸.

No domínio da frequência foram utilizados os componentes espectrais de baixa frequência (LF – 0,04 a 0,15 Hz) e alta frequência (HF – 0,15 a 0,4 Hz), em milissegundos ao quadrado (ms²) e, a análise espectral foi calculada utilizando o algoritmo da transformada rápida de Fourier. O índice LF corresponde à atuação dos ramos simpático e parassimpático, com predomínio simpático e o HF indica atuação parassimpática⁸.

A análise do *plot* foi realizada de forma quantitativa por meio dos índices SD1, SD2 e relação SD1/SD2. O SD1 representa modulação parassimpática e é um índice de

registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento. O índice SD2 reflete a variabilidade global e representa a VFC em registros de longa duração. A relação SD1/SD2 corresponde à razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR⁸.

O software utilizado para as análises da VFC foi o Kubios HRV Analysis versão 2.0 (Kupio University, Finlândia)²⁴.

Análise estatística

Na análise estatística as características da amostra foram descritas em média e desvio padrão ou número absoluto e percentil e, o teste do qui-quadrado foi aplicado para comparação entre as mulheres que aumentaram ou diminuíram o PGC. A relação entre a adiposidade corporal e a modulação autonômica cardíaca foi obtida por meio da correlação de Pearson. Para verificar a magnitude das associações entre a adiposidade corporal e a modulação autonômica cardíaca foram criados dois modelos multivariados utilizando-se a regressão linear, o primeiro considerou as associações ajustado por idade, condição socioeconômica, estado civil e tipo de cirurgia. No segundo modelo, o nível de atividade física total foi inserido com o objetivo de verificar se essa variável poderia atenuar possíveis associações entre a adiposidade corporal e a modulação autonômica. A significância estatística utilizada foi de 5% e o intervalo de confiança adotado de 95%. O pacote estatístico utilizado foi o SPSS versão 15.0

RESULTADOS

A tabela 1 apresenta as características gerais da amostra. Ao comparar as mulheres que diminuíram o PGC com as que aumentaram ao longo de doze meses, foram observadas diferenças apenas nos índices da VFC (PNN50 e HF).

Tabela 1. Características gerais das sobreviventes ao câncer de mama, divididas por quem diminuiu ou aumentou o percentual de gordura corporal após 12 meses. Dados apresentados em média \pm desvio-padrão ou valor absoluto (percentil), seguidos do valor de p. n=64

Características	Diminuiu PGC (n=30)	Aumentou PGC (n=34)	p
Idade (anos)	57,2 \pm 10,6	58,8 \pm 8,6	0,497
IMC (kg/m²)	28,6 \pm 4,5	28,6 \pm 4,6	0,987
Tempo de pós-operatório (meses)	59,2 \pm 54,1	64,2 \pm 54,3	0,682
Tipo de cirurgia			
Quadrantectomia	12 (18,8)	15 (23,4)	0,937
Mastectomia	18 (28,1)	19 (29,7)	
Tratamento Coadjuvante			
Quimioterapia	22 (34,4)	26 (40,6)	1,000
Radioterapia	16 (25,0)	24 (37,5)	0,244
Hormonioterapia	16 (25,0)	22 (34,4)	0,503
Nenhum	3 (4,7)	3 (4,7)	1,000
Estado Civil			
Solteira	2 (3,1)	5 (7,8)	0,409
Casada	21 (32,8)	19 (29,7)	
Viúva	3 (4,7)	7 (10,9)	
Divorciada	4 (6,3)	3 (4,7)	
Condição Socioeconômica			
Alta	7 (10,9)	3 (4,7)	0,058
Média	23 (35,9)	27 (42,2)	
Baixa	0 (0)	4 (6,3)	
Percentual de Gordura Corporal	39,9 \pm 5,9	42,8 \pm 5,9	0,059
Nível de atividade física total	7,5 \pm 2,0	7,7 \pm 1,5	0,713
Índices da VFC			
RMSSD (ms)	21,9 \pm 11,1	17,3 \pm 8,1	0,059
SDNN (ms)	32,8 \pm 13,0	27,7 \pm 10,7	0,091
PNN50 (ms)	5,71 \pm 8,4	27,7 \pm 10,7	0,035
LF (ms ²)	281,4 \pm 238,7	220,7 \pm 263,5	0,340
HF (ms ²)	243,8 \pm 264,2	119,0 \pm 108,5	0,014
SD1 (ms)	15,4 \pm 7,9	12,2 \pm 5,7	0,072
SD2 (ms)	43,5 \pm 17,4	37,1 \pm 14,6	0,114
SD1/SD2 (ms)	0,36 \pm 0,16	0,33 \pm 0,13	0,320

IMC: Índice de Massa Corporal; Kg/m² - Quilogramas por metro quadrado; VFC: variabilidade da frequência cardíaca;

A tabela 2 mostra a correlação entre o PGC e a modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama, considerando a diferença entre o momento inicial e a reavaliação após 12 meses. É possível observar uma correlação negativa de quanto maior o PGC, menores os valores da VFC, com significância estatística para os índices RMSSD, PNN50, HF e SD1.

Tabela 2. Correlação entre o percentual de gordura corporal e a modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama. n=64

Índices	r	P
RMSSD (ms)	-0,36	0,003
SDNN (ms)	-0,25	0,044
PNN50 (ms)	-0,44	0,000
LF (ms ²)	-0,22	0,078
HF (ms ²)	-0,36	0,003
SD1 (ms)	-0,36	0,003
SD2 (ms)	-0,22	0,084
SD1/SD2 (ms)	-0,19	0,128

ms: milissegundos; ms²: milissegundos ao quadrado; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em milissegundos; PNN50: porcentagem de NN50 em relação à quantidade total de intervalos NN; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; SD2: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos; SD1/SD2: razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR.

A tabela 3 apresenta a análise multivariada entre o PGC e a modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama. No modelo 1, observa-se relação inversa entre adiposidade corporal e os índices RMSSD, SDNN, PNN50, HF, SD1 e SD1/SD2. Porém no modelo 2, após a inserção e ajuste pelo nível de atividade física, nota-se atenuação significativa nos índices SDNN (ms) e SD1/SD2 (ms).

Tabela 3. Análise multivariada entre o percentual de gordura corporal e a modulação autonômica cardíaca em sobreviventes ao câncer de mama. n=64

	Modelo 1			Modelo 2		
	β	95%IC	P	β	95%IC	P
RMSSD (ms)	-1,22	-1,93; -0,51	0,001	-1,21	-1,96; -0,46	0,002
SDNN (ms)	-0,96	-1,89; -0,02	0,044	-0,94	-1,93; 0,04	0,060
PNN50 (ms)	-0,86	-1,24; -0,48	0,000	-0,89	-1,29; -0,49	0,000
LF (ms ²)	-11,47	-26,97; 4,02	0,144	-11,16	-27,62; 5,28	0,179
HF (ms ²)	-22,96	-36,25; -9,67	0,001	-22,51	-36,61; -8,42	0,002
SD1 (ms)	-0,86	-1,36; -0,36	0,001	-0,86	-1,39; -0,33	0,002
SD2 (ms)	-1,08	-2,35; 0,19	0,094	-1,06	-2,40; 0,28	0,120
SD1/SD2 (ms)	-0,01	-0,02; -0,001	0,033	-0,01	-0,02; 0,001	0,065

Modelo 1: Ajustado por idade, tipo de cirurgia, condição socioeconômica e estado civil; Modelo 2: Ajustado pelo modelo 1+ nível de atividade física. ms: milissegundos; ms²: milissegundos ao quadrado; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em milissegundos; PNN50: porcentagem de NN50 em relação à quantidade total de intervalos NN; LF: Componente de baixa frequência; HF: Componente de alta frequência; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; SD2: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos; SD1/SD2: razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou uma correlação negativa entre o aumento da adiposidade corporal e a modulação autonômica cardíaca nas sobreviventes ao câncer de mama. Na análise multivariada os índices RMSSD, SDNN, PNN50, HF, SD1 e SD1/SD2 apresentaram-se reduzidos nas sobreviventes com maior PGC e quando ajustados pelo nível de atividade física houve uma atenuação, com perda da significância na relação entre o aumento do PGC e os índices SDNN e SD1/SD2.

Foi possível observar a correlação entre o PGC e a modulação autonômica cardíaca dos índices que representam a atividade parassimpática (RMSSD, PNN50, HF

e SD1). Uma pesquisa realizada com adultos em Taiwan demonstrou que os indivíduos obesos apresentaram alterações no comportamento autonômico, caracterizado por diminuição da atividade parassimpática e desequilíbrio autonômico, o que corrobora com os achados do presente estudo²⁵.

As sobreviventes avaliadas apresentaram IMC elevado, indicando sobrepeso e, mais da metade das mulheres aumentaram o PGC ($42,8 \pm 5,9\%$) ao longo de 12 meses. O excesso de gordura corporal está associado à inflamação do tecido adiposo mamário, que pode acarretar o câncer de mama ou contribuir para progressão da doença²⁶. O elevado PGC também está associado à prevalência de síndrome metabólica, desregulação cardiometabólica e ao aumento do risco de mortalidade cardiovascular²⁷. Além disso, desequilíbrios autonômicos caracterizados por redução da atividade parassimpática e predomínio de atividade simpática foram vistos em indivíduos obesos^{28,29}.

Há de se considerar que em indivíduos obesos o tecido adiposo aumenta a síntese de adipocinas com efeito pró-inflamatório, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6)³⁰, que contribuem para aumentos da atividade simpática do organismo e sucessivamente decréscimos na modulação autonômica cardíaca³¹.

No modelo estatístico, quando inserido o nível de atividade física total houve reduções na relação entre adiposidade corporal e os índices SDNN e razão SD1/SD2. A atividade física regular é capaz de influenciar o controle autonômico cardíaco, por meio do aumento da atividade do SNA¹¹, remodela os centros cardiorrespiratórios reduzindo a atividade simpática e aumentando o fluxo parassimpático³². Consequentemente atua como protetor contra o ganho de peso e doenças

cardiovasculares¹¹. A atenuação desses índices pode ter ocorrido justamente pela atividade física beneficiar de maneira global o SNA.

Na população de sobreviventes ao câncer de mama reduzir a adiposidade e aumentar o nível de atividade física é extremamente importante, tanto para um melhor prognóstico e redução das chances de recidivas do câncer, quanto para minimizar o risco de eventos cardiovasculares, visto que a adiposidade tem efeitos negativos relacionados ao câncer e a saúde cardiovascular e, a atividade física pode gerar benefícios à modulação autonômica cardíaca e minimizar esses prejuízos.

Uma limitação do presente estudo é a análise subjetiva do nível de atividade física, que pode ser inerente a vieses de memória. Entretanto como aspectos positivos, ressalta-se a especificidade da amostra, bem como, o delineamento deste estudo, sendo de coorte prospectivo de duração de doze meses. A avaliação do PGC por meio de bioimpedância elétrica também é um fator positivo, por fornecer uma medida mais acurada da adiposidade corporal quando comparada ao IMC.

Em conclusão, o aumento do PGC esteve associado à piora da modulação autonômica cardíaca nas sobreviventes ao câncer de mama e o maior nível de atividade física foi capaz de atenuar a relação entre a maior adiposidade corporal e os índices SDNN e SD1/SD2.

Conflito de interesses

Os autores confirmam que não há conflitos de interesse.

Financiamento

Este trabalho foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. Disponível em: https://www.iarc.fr/wpcontent/uploads/2018/09/-pr263_E.pdf.
2. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevidis E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017;28;356:j477.
3. Mentoor I, Engelbrecht AM, Nell T. Fatty acids: Adiposity and breast cancer chemotherapy, a bad synergy? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2019;140:18-33.
4. Sparano JA, Wang M, Zhao F, Stearns V, Martino S, Ligibel JA, et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer*. 2012;118(23):5937-46.
5. Dale CE, Fatemifar G, Palmer TM, White J, Prieto-Merino D, Zabaneh D, et al. Causal Associations of Adiposity and Body Fat Distribution With Coronary Heart Disease, Stroke Subtypes, and Type 2 Diabetes Mellitus: A Mendelian Randomization Analysis. *Circulation*. 2017;135(24):2373-88.

6. Palma MR, Vanderlei LC, Ribeiro FE, Mantovani AM, Christofaro DG, Fregonesi CE. The relationship between post-operative time and cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors. *Int J Cardiol.* 2016;224:360-65.
7. Giese-Davis J, Wilhelm FH, Tamagawa R, Palesh O, Neri E, Taylor CB, et al. Higher vagal activity as related to survival in patients with advanced breast cancer: an analysis of autonomic dysregulation. *Psychosom Med.* 2015;77(4):346-55.
8. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardivasc.* 2009;24(2):205-17.
9. Thayer JF1, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):122-31.
10. Pedersen B, Delmar C, Bendtsen MD, Bosaeus I, Carus A, Falkmer U, et al. Changes in Weight and Body Composition Among Women With Breast Cancer During and After Adjuvant Treatment: A Prospective Follow-up Study. *Cancer Nurs.* 2017;40(5):369-76.
11. Nagai N, Moritani T. Effect of physical activity on autonomic nervous system function in lean and obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(1):27-33.
12. Correa-Rodríguez M, Rueda-Medina B, González-Jiménez E, Schmidt-RioValle J. Associations between body composition, nutrition, and physical activity in young adults. *Am J Hum Biol.* 2017;29(1):1-7.

13. Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(4):377-84. 12.
14. Lynch BM, Friedenreich CM, Winkler EA, Healy GN, Vallance JK, Eakin EG, et al. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with biomarkers of breast cancer risk in postmenopausal women: findings from NHANES (2003-2006). *Breast Cancer Treat Res.* 2011;130 (1):183-94
15. Altafim ERP, McCoy DC, Linhares MBM. Relations between parenting practices, socioeconomic status, and child behavior in Brazil. *Child Youth Serv Rev.* 2018; 89:93- 102.
16. Florindo AA, Latorre MRDO. Validação e reprodutibilidade do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. *Rev Bras Med Esporte.* 2003; 9(3):121-8.
17. Philippaerts RM, Westerterp KR, Lefevre J. Doubly labelled water validation of three physical activity questionnaires. *Int J Sports Med.* 1999;20(5):284-9.
18. Rezende FAC, Rosado LEFPL, Franceschini SCC, Rosado GP, Ribeiro RCL. Aplicabilidade do índice de massa corporal na avaliação da gordura corporal. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2010; 16(2): 90-4.
19. Zamora Salas JD, Laclé-Murray A. Predictive validity of body fat percentage by bioimpedance compared with deuterium oxide dilution in Costa Rican schoolchildren. *Am J Hum Biol.* 2017;29(5).
20. Ling CH, de Craen AJ, Slagboom PE, Gunn DA, Stokkel MP, Westendorp RG, et al. Accuracy of direct segmental multi-frequency

- bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clin Nutr.* 2011;30(5):610-5.
21. de Rezende Barbosa MPC, Júnior JN, Bernardo AFB, Silva AKF, Vanderlei FM, Pastre CM, et al. Effects of functional training on geometric indices of heart rate variability. *Journal of Sport and Health Science.* 2016;5(2):183-9;
22. Ramos EMC, Vanderlei LCM, Ramos D, Teixeira LM, Pitta F, Veloso M. Influence of pursed-lip breathing on heart rate variability and cardiorespiratory parameters in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Rev bras fisioter.* 2009;13(4): 288-93.
23. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(4):167-71.
24. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;113:210–20.
25. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Lin TS, Huang YH, Wu CH, et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in overweight but not underweight subjects. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(5):788-94.
26. Vaysse C, Lømo J, Garred Ø, Fjeldheim F, Lofteroed T, Schlichting E, et al. Inflammation of mammary adipose tissue occurs in overweight and obese patients exhibiting early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:19.
27. Izumi M, Manabe E, Uematsu S, Watanabe A, Moritani T. Changes in autonomic nervous system activity, body weight, and percentage fat mass in the first year

- postpartum and factors regulating the return to pre-pregnancy weight. *J Physiol Anthropol.* 2016;35(1):26.
28. Rossi RC, Vanderlei LC, Gonçalves AC, Vanderlei FM, Bernardo AF, Yamada KM, et al. Impact of obesity on autonomic modulation, heart rate and blood pressure in obese young people. *Auton Neurosci.* 2015;193:138-41.
29. Rodríguez-Colón SM, Bixler EO, Li X, Vgontzas AN, Liao D. Obesity is associated with impaired cardiac autonomic modulation in children. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6(2):128-34.
30. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6184-223.
31. Smith MM, Minson CT. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol.* 2012;590(8):1787-801.
32. Fu Q, Levine BD. Exercise and the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:147-60.

CONCLUSÕES

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

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

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

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

REFERÊNCIAS

1. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(S3):43-6.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. Disponível em: https://www.iarc.fr/wpcontent/uploads/2018/09/pr263_E.pdf.
3. Caro-Morán E, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, Díaz-Rodríguez L. Heart Rate Variability in Breast Cancer Survivors After the First Year of Treatments: A Case-Controlled Study. *Biol Res Nurs.* 2015; pii: 1099800414568100.
4. Cautela J, Lalevée N, Ammar C, Ederhy S, Peyrol M, Debourdeau P, et al. Management and research in cancer treatment-related cardiovascular toxicity: Challenges and perspectives. *Int J Cardiol.* 2016; 224:366-75.
5. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular complications of cancer chemotherapy. *Canadian Journal of Cardiology.* *Can J Cardiol.* 2016;32(7): 852–62.
6. Oprea AD, Russell RR, Russell KS, Abu-Khalaf M. Chemotherapy agents with known cardiovascular side effects and their anesthetic implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31 (6):2206–26.

7. Palma MR, Vanderlei LC, Ribeiro FE, Mantovani AM, Christofaro DG, Fregonesi CE. The relationship between post-operative time and cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors. *Int J Cardiol.* 2016;224:360-5.
8. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho T, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardivasc.* 2009;24(2):205-17.
9. Litscher G, He W, Yi SH, Wang L. Heart rate variability and complementary medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014:395485.
10. Terathongkum S, Pickler RH. Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *J Vasc Nurs.* 2004; 22(3):78-82
11. Huikuri HV, Makikallio TH, Perkiomaki J. Measurement of Heart Rate Variability by Methods Based on Nonlinear Dynamics. *J Electrocardiol.* 2003;36 [Suppl]:95-9.
12. Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(4):377-84.
13. De Couck M1, Van Brummelen D, Schallier D, De Grève J, Gidron Y. The relationship between vagal nerve activity and clinical outcomes in prostate and non-small cell lung cancer patients. *Oncol Rep.* 2013;30(5):2435-41.
14. Zucker IH, Patel KP, Schultz HD, Li Y-F, Wang W, Pliquet RU. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2004; 32: 107–11.
15. Lynch BM, Friedenreich CM, Winkler EA, Healy GN, Vallance JK, Eakin EG, et al. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time

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

23. Drenowatz C, Eisenmann JC, Pfeiffer KA, Welk G, Heelan K, Gentile D, et al. Influence of socio-economic status on habitual physical activity and sedentary behavior in 8- to 11-year old children. *BMC Public Health*. 2010;10:214.
24. Norman K, Wirth R, Neubauer M, Eckardt R, Stobäus N. The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(2):173.e1722.
25. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007;56(11):2655-67.
26. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev*. 2011;12(4):282-94.
27. Pedersen B, Delmar C, Bendtsen MD, Bosaeus I, Carus A, Falkmer U, et al. Changes in Weight and Body Composition Among Women With Breast Cancer During and After Adjuvant Treatment: A Prospective Follow-up Study. *Cancer Nurs*. 2017;40(5):369-76.
28. Robinson PJ, Bell RJ, Davis SR. Obesity is associated with a poorer prognosis in women with hormone receptor positive breast cancer. *Maturitas*. 2014;79(3):279-86.
29. Izumi M, Manabe E, Uematsu S, Watanabe A, Moritani T. Changes in autonomic nervous system activity, body weight, and percentage fat mass in the first year postpartum and factors regulating the return to pre-pregnancy weight. *J Physiol Anthropol*. 2016;35(1):26.

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

ANEXO I- PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UNESP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DO
CAMPUS DE PRESIDENTE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Associação entre o nível de atividade física, comportamento sedentário e qualidade de vida com parâmetros cardiovasculares em mulheres sobreviventes de câncer de mama: coorte de doze meses

Pesquisador: Mariana Romanholi Palma

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 54169416.6.0000.5402

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.669.141

Apresentação do Projeto:

Nada a acrescentar

Objetivo da Pesquisa:

Foi adequado de acordo com as necessidades das novas coletas

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Nenhum

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Diante das considerações apontadas no parecer anterior a pesquisadora fez adequação do cronograma da pesquisa para adequação das novas coletas propostas como emenda e extensão no prazo das coletas ao protocolo inicial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nada a acrescentar.

TCLE adequado e documentos apresentados.

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

Endereço: Rua Roberto Simonsen, 305

Bairro: Centro Educacional

CEP: 19.060-900

UF: SP

Município: PRESIDENTE PRUDENTE

Telefone: (18)3229-5315

Fax: (18)3229-5353

E-mail: cep@fct.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.669.141

Considerações Finais a critério do CEP:

Em reunião realizada no dia 18.05.2018, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia - Unesp - Presidente Prudente, em concordância com o parecerista, considerou a emenda APROVADA.

Obs: Lembramos que ao finalizar a pesquisa, o (a) pesquisador (a) deverá apresentar o relatório final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	27/03/2018 17:40:24		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Cronograma.doc	27/03/2018 17:40:21	Mariana Romanholi Palma	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_955252 E1.pdf	30/11/2017 16:14:01		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLÉ.doc	30/11/2017 16:10:16	Mariana Romanholi Palma	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	20/09/2017 10:07:35	Mariana Romanholi Palma	Aceito
Outros	TermoDeCompromisso.pdf	14/03/2016 12:25:45	Mariana Romanholi Palma	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao.pdf	14/03/2016 12:23:20	Mariana Romanholi Palma	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	08/03/2016 14:48:46	Mariana Romanholi Palma	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Roberto Simonsen, 305

Bairro: Centro Educacional

CEP: 19.060-900

UF: SP

Município: PRESIDENTE PRUDENTE

Telefone: (18)3229-5315

Fax: (18)3229-5353

E-mail: cep@fct.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DO
CAMPUS DE PRESIDENTE



Continuação do Parecer: 2.869.141

PRESIDENTE PRUDENTE, 22 de Maio de 2018

Assinado por:
Edna Maria do Carmo
(Coordenador)

Endereço: Rua Roberto Simonsen, 305

Bairro: Centro Educacional **CEP:** 19.060-900

UF: SP **Município:** PRESIDENTE PRUDENTE

Telefone: (18)3229-5315 **Fax:** (18)3229-5353 **E-mail:** cep@fct.unesp.br

ANEXO II- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: **“Associação entre o nível de atividade física, comportamento sedentário e qualidade de vida com parâmetros cardiovasculares em mulheres sobreviventes de câncer de mama: coorte de doze meses”**.

Nome da Pesquisadora: Mariana Romanholi Palma.

Nome do Orientador: Prof. Dr. Diego Giulliano Destro Christofaro

1. **Natureza da pesquisa:** a senhora está sendo convidada a participar desta pesquisa que tem como finalidade verificar a associação entre o nível de atividade física, comportamento sedentário e qualidade de vida com parâmetros cardiovasculares em mulheres sobreviventes de câncer de mama, com reavaliação após 12 meses.
2. **Participantes da pesquisa:** 108 mulheres que passaram por cirurgia para retirada do câncer de mama.
3. **Envolvimento na pesquisa:** a senhora será submetida a avaliações por meio de questionários, avaliações físicas (peso, altura e composição corporal), avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e da força do punho. Os questionários irão avaliar a condição socioeconômica, nível de atividade física, comportamento sedentário, qualidade de vida, dor nas costas, qualidade de sono, níveis de estresse, ansiedade e depressão, frequência alimentar e imagem corporal. A composição corporal será avaliada por meio de equipamento de bioimpedância elétrica que consiste em oito eletrodos, sendo dois em contato com a palma e polegar de cada mão e dois em contato com a parte anterior e calcanhar de cada pé. A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca por meio de um equipamento composto de uma cinta posicionada no tórax e um relógio de pulso e será realizada na posição deitada, por 30 minutos. Ao aceitar participar, a senhora receberá uma cópia deste termo de consentimento e outra ficará com as pesquisadoras do projeto. A força do punho será medida usando aparelho eletrônico, dinamômetro. A senhora tem liberdade de se recusar a participar ou continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre

a pesquisa por meio dos telefones dos pesquisadores e se necessário pelo telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.

4. **Sobre as entrevistas:** ao concordar com o estudo, responderá perguntas sobre seus dados pessoais e clínicos, questionários sobre qualidade de vida, condição socioeconômica, nível de atividade física, comportamento sedentário, avaliações de parâmetros cardiorrespiratórios, peso, altura, composição corporal e variabilidade da frequência cardíaca. Esse material ficará sob responsabilidade do pesquisador.

5. **Riscos e desconforto:** a participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas. Os procedimentos adotados obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua integridade.

6. **Confidencialidade:** todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente a pesquisadora e seu orientador (e/ou equipe de pesquisa) terão conhecimento dos dados e nos comprometemos a manter a identidade em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa.

7. **Benefícios:** ao participar desta pesquisa a senhora não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre o comportamento sedentário, estilo de vida, composição corporal, qualidade de vida, dor nas costas, qualidade de sono, níveis de estresse, ansiedade e depressão, frequência alimentar, imagem corporal e parâmetros cardiovasculares de sobreviventes de câncer para a formulação de estratégias de tratamento e desenvolvimento de intervenções eficazes e desta maneira, melhorar a saúde e qualidade de vida de sobreviventes de câncer de mama, reduzindo os efeitos secundários aos tratamentos. O pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, respeitando o sigilo das informações coletadas, conforme previsto no item anterior.

8. **Pagamento:** a senhora não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem.

Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

Pesquisadora: Mariana Romanholi Palma Contato: (18) 99719-1152/ 3229-5825
Orientador: Prof. Dr. Diego Giulliano Destro Christofaro Contato: 18-3229-5723
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa: Profa. Dra. Edna Maria do Carmo
Vice-Coodenadora: Profa. Dra. Andreia Cristiane Silva Wiezzel
Telefone do Comitê: 3229-5315 ou 3229-5526; E-mail: cep@fct.unesp.br

ANEXO III: QUESTIONÁRIOS APLICADOS

1- QUESTIONÁRIO DE BAECKE: PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

Seção 1 — Atividades no trabalho

Questão 1 — **Qual sua principal ocupação?** () estudo () trabalho

– Qual trabalho? _____

Questão 2 — **Para realizar as atividades no trabalho você permanece sentado:**

(1)Nunca (2)Raramente (3)Algumas vezes (4)Frequentemente (5) Sempre

Questão 3 — **Para realizar as atividades no trabalho você fica em posição em pé:**

(1)Nunca (2)Raramente (3)Algumas vezes (4)Frequentemente (5) Sempre

Questão 4 — **Para realizar as atividades no trabalho você necessita caminhar:**

(1)Nunca (2)Raramente (3)Algumas vezes (4)Frequentemente (5) Sempre

Questão 5 — **Para realizar as atividades no trabalho você necessita carregar cargas:**

(1)Nunca (2)Raramente (3)Algumas vezes (4)Frequentemente (5) Sempre

Questão 6 — **Após um dia de trabalho você se sente cansado ou fatigado:**

(5)Muito Frequentemente (4)Frequentemente (3)Algumas vezes (2)Raramente
(1) Nunca

Questão 7 — **Para realizar as atividades no trabalho você transpira:**

(5)Muito Frequentemente (4)Frequentemente (3)Algumas vezes (2)Raramente
(1) Nunca

Questão 8 — **Em comparação de sua rotina e trabalho com de outras pessoas da mesma idade, você acredita que seu dia é fisicamente:**

(5) Muito intenso (4) Intenso (3) Moderado (2) Leve (1) Muito leve

Seção 2 — Atividades esportivas, programas de exercícios físicos e lazer ativo:

Questão 9 — **Você pratica algum tipo de esporte ou está envolvido em programas de exercícios físicos?** () Sim () Não.

CASO NÃO PRATIQUE ALGUM TIPO DE ESPORTE/PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS, IR PARA A QUESTÃO 10.

Questão 9.1 — Como primeira opção, o esporte/programa de exercícios físicos que você mais frequentemente pratica apresenta intensidade:

Baixa Moderada Elevada

Questão 9.2 — Durante quantas horas/semana você pratica este esporte/programa de exercícios físicos?

< 1 hora 1-2 horas 2-3 horas 3-4 horas > 4 horas

Questão 9.3 — Durante quantos meses/ano você pratica este esporte/programa de exercícios físicos?

menos de 1 mês 1-3 meses 4-6 meses 7-9 meses

> 9 meses

Questão 9.4 — Caso você apresente uma segunda opção quanto à prática de esporte/programa de exercícios físicos, esta é de intensidade:

Baixa Moderada Elevada

CASO NÃO EXISTA UMA SEGUNDA OPÇÃO QUANTO À PRÁTICA DE ESPORTE/PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS, IR PARA A QUESTÃO 10.

Questão 9.5 — Durante quantas horas/semana você pratica este esporte/programa de exercícios físicos?

< 1 hora 1-2 horas 2-3 horas 3-4 horas > 4 horas

Questão 9.6 — Durante quantos meses/ano você pratica este esporte/programa de exercícios físicos?

< 1 mês 1-3 meses 4-6 meses 7-9 meses > 9 meses

Questão 10 — Em comparação com outras pessoas de mesma idade, você acredita que as atividades que realiza durante seu tempo livre são fisicamente:

(5) Muito elevadas (4) Elevadas (3) Iguais (2) Baixas (1) Muito baixas

Questão 11 — Nas atividades de lazer e de ocupação do tempo livre você transpira:

(5) Muito freqüentemente (4) Freqüentemente (3) Algumas vezes

(2) Raramente (1) Nunca

Questão 12 — Nas atividades de lazer e de ocupação do tempo livre você pratica esportes:

(1) Nunca (2) Raramente (3) Algumas vezes (4) Freqüentemente (5) Sempre

Seção 3 — Atividades de ocupação do tempo livre:

Questão 13 — Nas atividades de lazer e de ocupação do tempo livre você assiste à TV:

(1)Nunca (2)Raramente (3)Algumas vezes (4)Frequentemente (5) Sempre

Questão 14 — Nas atividades de lazer e de ocupação do tempo livre você caminha:

(1)Nunca (2)Raramente (3)Algumas vezes (4)Frequentemente (5) Sempre

Questão 15 — Nas atividades de lazer e de ocupação do tempo livre você anda de bicicleta:

(1)Nunca (2)Raramente (3)Algumas vezes (4)Frequentemente (5) Sempre

Questão 16 — Durante quanto tempo por dia você caminha e/ou anda de bicicleta para ir ao trabalho, à escola e às compras?

(1)< 5 minutos (2) 5-15 minutos (3) 15-30 minutos (4) 30-45 minutos (5) > 45 minutos

2- AUTORRELATO DO TEMPO GASTO EM COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO

Considerando um dia normal, quantas horas a cada 24 horas você gasta sentada?
--

_____ horas e _____ minutos

3- QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO- ABEP

Qual é o seu grau de instrução?

- () analfabeto/Primário incompleto
- () primário completo/ginásio incompleto
- () ginásio completo/colegial incompleto
- () colegial completo/superior incompleto
- () superior completo

Coloque dentro dos parênteses, em NÚMERO, a quantidade destes itens que existem na sua casa :

- () TV em cores () automóvel () geladeira comum
- () videocassete/ dvd () empregada mensalista () máquina de lavar
- () rádio () banheiro () geladeira duplex
- () freezer