

## Avaliação das condições respiratórias na fase inicial do transplante de células-tronco hematopoéticas

Eliane Aparecida Bom  
 Clarissa Vasconcelos de Souza  
 Rosana Almeida da Silva Thiesen  
 Eliana Cristina Martins Miranda  
 Carmino Antonio De Souza

Universidade Estadual de Campinas  
 UNICAMP, SP, Brasil

**Objetivo:** investigar a eficácia da fisioterapia respiratória (FR) baseada em evidência clínica e nos parâmetros respiratórios. Estudo prospectivo realizado na Unidade de Transplante de Medula Óssea da Universidade Estadual de Campinas. Dois protocolos diferentes de FR foram previamente estabelecidos e aplicados entre D-1 e D+7 visando à reexpansão pulmonar, a desobstrução brônquica e o fortalecimento muscular. No grupo A aplicaram-se os seguintes exercícios: respiração diafragmática, padrão ventilatório com inspiração fracionada e expiração abreviada, espirômetro de incentivo Respirom®, exercícios com o Shaker®, treinamento da musculatura respiratória com Threshold® IMT, tosse espontânea. No grupo B aplicou-se somente a estimulação inspiratória com o espirômetro de incentivo. Os parâmetros analisados foram: volume corrente (VC), volume minuto (VM), pressão inspiratória máxima (PIM), pressão expiratória máxima (PEM), saturação periférica de oxigênio (SaO<sub>2</sub>), frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (f). Foram incluídos no estudo 67 casos submetidos ao TCPH; 39 foram avaliados e randomizados em dois grupos: A (estudo) e B (controle). Houve diferença significativa no D+2 e D+7, para VC ( $p = 0,007$ ) no D+2 e PIM ( $p = 0,03$ ), PEM ( $p = 0,03$ ) e VC ( $p = 0,004$ ) no D+7. O protocolo de FR aplicado obteve uma melhora importante no fortalecimento muscular respiratório e na ventilação dos pacientes submetidos ao TCPH, no grupo A. Este estudo obteve apoio do CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa) e FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo).

**Descritores:** Fisioterapia (especialidade); Testes de função respiratória; Transplante de células-tronco hematopoéticas

### Introdução

O transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH) é um tratamento com elevado potencial de cura que pode beneficiar um grande número de pacientes com doenças hematológicas, oncológicas, imunológicas e hereditárias<sup>(1)</sup>. Entretanto, existem riscos significativos de complicações, tanto aguda quanto crônica, em função do regime de condicionamento e imunossupressão, toxicidades, infecções, doença do enxerto *versus* hospedeiro (DECH) e restrições decorrentes de repouso e inatividade<sup>(2,3)</sup>.

As complicações pulmonares podem ocorrer em cerca de 40-70% dos pacientes submetidos ao TCPH e estão associadas à morbidade e mortalidade<sup>(1,4)</sup>. Wah *et al*<sup>(4)</sup> estimaram que 30% dos pacientes afetados por estas complicações morrem.

O TCPH exige restrições de atividades e algumas vezes os pacientes ficam acamados, sedentários e/ou prostrados. Esta situação conduz à perda da força global e respiratória, sendo que a redução ventilatória resulta na perda volumétrica pulmonar, redução da mobilidade diafragmática e retenção de secreção nas vias aéreas superiores e inferiores<sup>(5)</sup>. Além disso, o regime de condicionamento pode levar a uma disfunção respiratória e pulmonar devido às toxicidades<sup>(6,7)</sup>. A fisioterapia respiratória (FR) como prevenção ou tratamento das complicações respiratórias integra o arsenal de cuidados aos pacientes submetidos ao TCPH.

Os benefícios dos exercícios físicos na melhora do desempenho físico e da força muscular<sup>(8,3)</sup> dos pacientes submetidos ao TCPH estão bem documentados. Contudo, parece não haver evidência da eficácia da FR nesta população.

Este estudo investiga o impacto da FR realizada no momento imediato pós-TCPH para analisar o efeito desta intervenção nos pacientes submetidos ao TCPH mieloablativo.

### Pacientes e Métodos

Este é um estudo piloto, prospectivo e randomizado conduzido na Unidade de Transplante de Medula Óssea da Universidade Estadual de Campinas. Foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição. Todos os pacientes concordaram em participar assinando um termo de consentimento.

- **Critérios de inclusão:** pacientes submetidos ao TCPH mieloablativo; idade entre 18 e 60 anos; escala Glasgow de coma superior a 13; ausência de febre, estabilidade hemodinâmica, ausência de infecções pulmonares recentes; função pulmonar normal de acordo

Conflito de interesse:  
 Os autores declaram não haver conflito de interesse

Submissão: 25/5/2011  
 Aceito: 14/3/2012

#### Autor correspondente:

Eliana Cristina Martins Miranda  
 Universidade Estadual de Campinas  
 Rua Carlos Chagas, 480, Cidade Universitária  
 13083-878  
 Campinas, SP, Brazil  
 elianam@unicamp.br

www.rbhh.org or www.scielo.br/rbhh

DOI: 10.5581/1516-8484.20120047

com o espirômetro, mucosite grau I-III desde que o mesmo consiga tolerar a realização do exame.

- **Crítérios de exclusão:** pacientes submetidos ao TCPH não mieloablativo e/ou que recusaram a assinar o termo de consentimento; infecção pulmonar recente; teste de função pulmonar alterado; idade menor que 18 ou maior que 60 anos; febre no momento da avaliação; instabilidade hemodinâmica em qualquer momento do estudo; escala Glasgow de coma inferior a 13; mucosite grave (grau IV ou II-III associada à dor).

Foram incluídos no estudo 67 pacientes, mas somente 39 (58%) foram analisáveis em todos os momentos: Dia -1 (parâmetro), Dia +2 e Dia +7. As razões para a exclusão de 28 pacientes foram: 15 pacientes tiveram mucosite grau IV ou grau II-III associada com dor; seis casos tiveram dor abdominal intensa não conseguindo fazer os exercícios; quatro tiveram complicações pulmonares; um paciente teve morte precoce e outros dois retiraram o consentimento informado.

O estudo incluiu avaliações respiratórias em três momentos diferentes. A primeira aconteceu no Dia -1, antes de qualquer intervenção, e seus dados foram os parâmetros para as outras avaliações. Os outros momentos foram no Dia +2 e +7, ambos após os exercícios respiratórios.

Estas avaliações coletaram as seguintes informações: volume corrente (VC), medido com o ventilômetro Oxigel 953, volume por minuto (VM), calculado pelo volume total vezes a frequência respiratória em um minuto ( $VM = VC \times f$ ); saturação do oxigênio ( $SaO_2$ ) e a frequência cardíaca (FC) medida através do oxímetro de pulso (Onyx-Nonin 9500); a força muscular usando os parâmetros de inspiração e expiração máxima medidas em in cm  $H_2O$  (PIM e PEM, respectivamente) e medidas pelo manovacuômetro GERAR®. O PIM foi medido pelo volume residual e o PEM pela capacidade pulmonar total. As medidas foram realizadas três vezes, na posição sentada com um clipe no nariz em um intervalo de um minuto, sendo considerado para análise o melhor valor obtido.

Após a primeira avaliação, os pacientes foram sorteados em dois grupos (A e B); em seguida os exercícios respiratórios eram iniciados por um fisioterapeuta. O grupo A (n = 20) realizou o seguinte protocolo:

- **Respiração diafragmática:** o paciente era obrigado a inspirar profundamente pelo nariz, direcionando o fluxo de ar para a região epigástrica e expirando vagarosamente pela boca. Foram realizadas três séries de dez repetições uma vez ao dia.
- **Inspiração Fracionada:** o paciente precisava realizar inspirações curtas e calmas, combinando curtos períodos de apneia, induzindo a três respirações curtas até alcançar a inspiração máxima. Foram realizadas três séries de dez repetições uma vez ao dia<sup>(9)</sup>.
- **Ventilação padrão com expiração curta:** consistindo de ciclos intermitentes de inspiração, intercalados com pequenas expirações. O paciente inspirava profundamente e então expirava uma pequena quantidade de ar (fase 1), inspirava e expirava novamente outra pequena quantidade de ar (fase 2), inspirava pela última vez e expirava completamente até chegar ao nível de repouso do teste. Foram realizadas duas

séries de cinco repetições em cada sessão.

- **Exercícios usando o espirômetro de Incentivo – Respirom®:** Foram feitos usando o dispositivo Respirom® em três séries de dez repetições. É um incentivo inspiratório que tem por objetivo a reexpansão pulmonar através de uma carga durante a fase de inspiração espontânea do paciente. A unidade usada possui três câmaras de plástico e dentro de cada uma há uma pequena bola colorida solta. Quando o paciente inspira um fluxo intenso, estas bolas aumentam sucessivamente enquanto este fluxo aumentar, devido à pressão negativa da extremidade superior da câmara, fornecendo um incentivo visual ao paciente<sup>(10,11)</sup>.
- **Fortalecimento muscular com o dispositivo Threshold® IMT:** a carga para cada paciente foi calculada baseada na PIM alcançada. Foram estabelecidos 40% do PIM. O treinamento foi realizado com o aparelho Threshold® em três séries de 15 repetições, três vezes ao dia (manhã, tarde e noite). A pressão inspiratória realizada pelo paciente foi independente do fluxo de ar e da frequência respiratória, sendo que este exercício fortalece e melhora os músculos, os quais desenvolvem sua função mais agilmente<sup>(12, 13)</sup>.
- **Exercícios com Shaker®:** o paciente inspirava normalmente pelo nariz e expirava através do aparelho Shaker®. Foram realizadas três séries de quinze repetições, com um minuto de descanso entre as séries.
- **Tosse espontânea:** os pacientes precisavam tossir após os exercícios com o Shaker® para liberar qualquer secreção nos brônquios.

O grupo B realizou somente os exercícios padrão usando o espirômetro de incentivo (*Respirom®*) em três séries de dez repetições.

Os grupos realizaram todos os exercícios na posição sentada e os dados foram comparados entre os grupos nos três momentos: Dia -1, Dia +2 e Dia +7.

#### Análise estatística

Todas as análises foram conduzidas usando o *software* SPSS (Statistical Package Social Sciences) versão 15.0. As análises descritivas foram feitas através do resumo isolado de todas as variáveis. Todas as comparações foram baseadas no princípio “intenção de tratar”. O sorteio foi feito de maneira simples através de um sorteio manual momentos antes de começarem os exercícios. Para estas comparações, foi aplicado o teste Mann-Whitney e foi considerado significativo o valor do  $p < 0.05$ .

## Resultados

As características dos pacientes foram apresentadas na tabela 1. Os grupos estavam balanceados e foram comparáveis estatisticamente. O grupo A teve 10 (50%) pacientes masculinos e o B teve 10 masculinos (53%); a mediana de idade foi 36 (20-56) e 42 (23-54) anos nos grupos A e B, respectivamente. No grupo A, 11 pacientes (55%) se submeteram ao TCPH alogênico e 09 (45%) ao TCPH autólogo, enquanto no grupo B foram 10 casos (53%) TCPH alogênico e 09 (47%) TCPH autólogo.

A distribuição das doenças no momento do TCPH no grupo A foi LMA (leucemia mieloide aguda) 7 (35%); LNH (linfo-

ma não Hodgkin) 6 (30%); LMC (leucemia mieloide crônica) 3 (15%); AAS (anemia aplásica) 2 (10%); MM (mieloma múltiplo) 1 (5%); SMD (síndrome mielodisplásica) 1 (5%). No grupo B foi

LMA 6 (31%); LNH 1 (6%); LMC 2 (10%); MM 6 (31%); SMD 1 (6%); DH (doença de Hodgkin) 2 (10%); HPN (hemoglobinúria paroxismal noturna) 1 (6%). No Dia +2 95% dos pacientes apresentaram mucosite grau 0 em ambos os grupos. No Dia +7 45% dos pacientes tiveram mucosite grau 1 no grupo A e no grupo B 47% não tiveram qualquer grau de mucosite.

Os resultados das variáveis para ambos os grupos no Dia -1 estão apresentadas na tabela 2. A tabela 3 mostra os resultados encontrados no Dia +2, quando somente o VC teve uma diferença estatística ( $p = 0.007$ ). Os resultados para o Dia +7 estão na tabela 4. As variáveis que foram estatisticamente significativas foram VC ( $p = 0.004$ ), PIM ( $p = 0.03$ ) e PEM ( $p = 0.03$ ); sendo os resultados favoráveis ao grupo A.

## Discussão

O regime de condicionamento e seus eventos adversos levaram os pacientes a ficarem restritos em seus quartos e muitas vezes até na cama. Entre as possíveis consequências que podem ser causadas por este confinamento estão a perda de massa muscular, da força e a diminuição da gama global de movimentos que podem prejudicar todo o sistema muscular esquelético. Além disso, a diminuição do volume corrente, do volume por minuto, da perda da força muscular respiratória contribui ainda mais para debilitar o desempenho físico global<sup>(3,5,14,15)</sup>.

Com isso, torna-se imprescindível a introdução da fisioterapia, pois a mesma visa a prevenir as complicações do TCPH e tratar, quando necessário, por meio de exercícios específicos, o que contribui para o sucesso do TCPH e, mais tarde, para a recuperação dos pacientes até a sua reintegração plena na vida diária, nas atividades ocupacionais e por fim na sociedade.

A literatura apresenta um grande número de estudos que mostra os benefícios dos exercícios físicos em pacientes submetidos ao TCPH, demonstrando o aumento da força muscular<sup>(8)</sup>,

Tabela 1 - Características dos pacientes

Variáveis	Grupo A = Estudo (n = 20)	Grupo B = Controle (n = 19)
Gênero: masculino	10 (50%)	10 (53%)
Idade (mediana/variação) anos	36 (20-56)	42 (23-54)
<b>Tipo de Transplante</b>		
Alogênico	11 (55%)	10 (53%)
Autólogo	09 (45%)	09 (47%)
<b>Doença ao TCPH</b>		
LMA	7 (35%)	6 (31%)
LNH	6 (30%)	1 (6%)
LMC	3 (15%)	2 (10%)
AAS	2 (10%)	-
MM	1 (5%)	6 (31%)
SMD	1 (5%)	1 (6%)
DH	-	2 (10%)
HPN	-	1 (6%)
<b>Mucosite Dia +2</b>		
Grade 0 - n (%)	19 (95%)	18 (95%)
Grade 1 - n (%)	1 (5%)	01 (5%)
<b>Mucosite Dia +7</b>		
Grau 0	5 (25%)	9 (47%)
Grau 1	9 (45%)	4 (21%)
Grau 2	4 (20%)	4 (21%)
Grau 3	2 (10%)	2 (11%)

LMA - leucemia mieloide aguda; LNH - linfoma não Hodgkin; LMC - leucemia mieloide crônica; AAS - anemia aplásica severa; MM - mieloma múltiplo; SMD - síndrome mielodisplásica; DH - doença de Hodgkin; HPN - Hemoglobinúria Paroxismal noturna.

Tabela 2 - Análise dos valores dos grupos randomizados no Dia -1

(Grupo/Variável)	VC (média/variação) mL	VM (média/variação) mL	PIM (média/variação) cmH <sub>2</sub> O	PEM (média/variação) cmH <sub>2</sub> O	FC (média/variação) bpm	f (média/variação) respirações por min.	SaO <sub>2</sub> (média/variação) bpm
<b>Estudo - A</b>	700 (408-1161)	14.5 (8.17-27.84)	-95(-120 a -40)	97 (24-120)	90 (75-108)	21(15-24)*	98 (96-99)
<b>Controle - B</b>	666 (396-852)	15.06 (7.92-20.23)	-90(-120 a -46)	88 (36-120)	90 (64-120)	23(20-26)*	97 (96-99)
<b>Valor do p</b>	0.88	0.38	0.44	0.51	0.96	0.02*	0.35

VC = Volume corrente; VM = Volume por minuto; PIM = Pressão Inspiratória Máxima; PEM = Pressão Expiratória Máxima; FC = frequência cardíaca; f = frequência respiratória; bpm = batidas por minuto; SpO<sub>2</sub> = Saturação do Oxigênio (SaO<sub>2</sub>).

\* Embora estatisticamente significativo, sua variação é normal em ambos os grupos.

Tabela 3 - Análise dos valores dos grupos randomizados no Dia +2

(Grupo/Variável)	VC (média/variação) mL	VM (média/variação) mL	PIM (média/variação) cmH <sub>2</sub> O	PEM (média/variação) cmH <sub>2</sub> O	FC (média/variação) bpm	f (média/variação) respirações por min.	SaO <sub>2</sub> (média/variação) bpm
<b>Estudo - A</b>	806 (553-1140)	16.5 (11.64-23.59)	-95 (-120 a -48)	99 (20-120)	92 (65-109)	21 (16-24)	98 (96-100)
<b>Controle - B</b>	648 (331-829)	13.98 (6.60-19.82)	-89 (-120 a -50)	90 (28-120)	90 (63-120)	21 (16-28)	97 (95-99)
<b>Valor do p</b>	0.007	0.11	0.47	0.44	0.53	0.55	0.79

VC = Volume corrente; VM = Volume por minuto; PIM = Pressão Inspiratória Máxima; PEM = Pressão Expiratória Máxima; FC = frequência cardíaca; f = frequência respiratória; bpm = batidas por minuto; SpO<sub>2</sub> = Saturação do Oxigênio (SaO<sub>2</sub>).

Tabela 4 - Análise dos valores dos grupos randomizados no Dia +7

(Grupo/Variável)	VC (média/variação) mL	VM (média/variação) mL	PIM (média/variação) cmH <sub>2</sub> O	PEM (média/variação) cmH <sub>2</sub> O	FC (média/variação) bpm	f (média/variação) respirações por min.	SaO <sub>2</sub> (média/variação) bpm
<b>Estudo-A</b>	740 (592-981)	16.3 (11.3-23.6)	-98 (-120 a -48)	99 (32-120)	93 (72-120)	22 (18-28)	97 (95-100)
<b>Controle-B</b>	633 (440-809)	14.3 (8.8-19.4)	-82 (-120 a -48)	79 (26-120)	96 (76-115)	22 (18-26)	97 (95-98)
<b>Valor do p</b>	0.004	0.11	0.035	0.033	0.38	0.46	0.9

VC = Volume corrente; VM = Volume por minuto; PIM = Pressão Inspiratória Máxima; PEM = Pressão Expiratória Máxima; FC = frequência cardíaca; f = frequência respiratória; bpm = batidas por minuto; SpO<sub>2</sub> = Saturação do Oxigênio (SaO<sub>2</sub>).

do desempenho físico<sup>(3,16)</sup> e da melhora dos sintomas de fadiga<sup>(17)</sup> contudo, a influência dos exercícios respiratórios na função respiratória e sua ventilação ainda não é bem conhecida.

Como era esperado, os parâmetros iniciais, de ambos os grupos, foram quase iguais em todas as variáveis. No Dia +2, o VC aumentou significativamente no grupo A e se manteve até o Dia +7, mostrando que a terapia aplicada influenciou o VC do início ao fim do estudo. Os exercícios foram eficazes não somente para prevenir a perda da ventilação pulmonar, mas foram também capazes de aumentar os valores iniciais, demonstrando um ganho significativo neste parâmetro em particular.

Todos os exercícios para a reexpansão pulmonar como a respiração diafragmática, a inspiração de tempos em tempos, a ventilação padrão com expiração curta, os exercícios usando o espirômetro de incentivo (Respiron<sup>®</sup>) visavam a promover o aumento da ventilação e podem ser responsáveis por estes resultados.

No Dia +7, o PIM aumentou no grupo A enquanto diminuiu no grupo controle. Suesada<sup>(18)</sup> et al observaram que o PIM em pacientes internados diminuiria significativamente em 5 dias se não fossem realizados os exercícios respiratórios específicos. Outros estudos relatam que os pacientes usando auxílio de ventilação mecânica podem apresentar disfunção diafragmática induzida pela ventilação, a qual poderia estar associada a uma diminuição das unidades de fibra contrátil induzida pelo desuso, observado após 12 horas de ventilação mecânica<sup>(19-21)</sup>.

Não obstante, Sprague et al<sup>(22)</sup> constataram que após um treinamento inspiratório, usando uma carga de 50% de PIM em pacientes com ventilação mecânica, houve um aumento no PIM que ajudou a retirada da ventilação com uma mediana de 17 dias após o fortalecimento muscular. Estes estudos apoiam nossos achados e reforçam os benefícios desta intervenção. Downey et al<sup>(23)</sup> aplicaram o mesmo exercício com metodologia similar em sete sujeitos saudáveis, mas os resultados foram favoráveis somente após duas semanas de treinamento regular, o que sugere que o treinamento muscular é mais benéfico em curtos períodos em pessoas sem condicionamento algum e debilitadas.

O PEM foi também estatisticamente maior no grupo A no dia +7, e mais uma vez, o protocolo não foi somente eficaz em obter ganho, mas também para evitar a diminuição do condicionamento dos músculos expiratórios. A composição do PIM e PEM caracteriza a capacidade de movimento do ar além dos limites da respiração profunda do sujeito. A melhora dos músculos de inspiração e expiração influenciou também o aumento do VC. Embora neste protocolo nós não tenhamos realizado qualquer treinamento específico voltado para os músculos expiratórios, uma melhora

mecânica no tórax foi percebida.

A fraqueza dos músculos expiratórios pode causar tosse sem força, ineficiência na mudança de ares e acúmulo de secreção<sup>(24)</sup> e ainda contribui para complicações tais como atelectasia e pneumonia. Este conceito reforça a ideia de que o cuidado destes músculos é imprescindível na reabilitação pulmonar.

A etiologia para esta condição clínica compromete muitos aspectos do tratamento e da própria doença. Os estudos realizados por Link et al<sup>(25)</sup>, Prince et al<sup>(26)</sup>, Ghalie et al<sup>(27)</sup>, Crawford et al<sup>(28)</sup> demonstraram que as deficiências na função respiratória dependem do tipo e intensidade do regime de condicionamento. De acordo com White et al<sup>(29)</sup> and Kovalski et al<sup>(30)</sup> a maioria dos pacientes submetidos ao TCPH apresenta fraqueza muscular global incluindo os músculos respiratórios, logo, a reabilitação pulmonar poderia ser uma terapia adjuvante com o foco não somente de prevenir, mas também de tratar, as deficiências e complicações inerentes a esta população.

Comparando os grupos, nossos resultados sugerem que um programa de treinamento usando o protocolo fisioterápico respiratório, aplicado regularmente, pode ajudar na obtenção da força muscular respiratória e no aumento do volume corrente, pois, a intervenção foi responsável, principalmente, na prevenção da perda de alguns parâmetros analisados.

Apesar dos bons resultados obtidos, sabemos da necessidade de mais estudos para confirmar nossos achados. Uma amostra maior é necessária para comprovar a indicação e a verdadeira eficácia dos benefícios desta intervenção como um programa regular para os pacientes submetidos ao TCPH.

Por fim, sugerimos o uso da estratégia experimental. Este procedimento demonstrou ser viável, com baixo custo e aplicável na maioria das unidades de TCPH.

## Agradecimentos

Agradecemos a colaboração de todos os pacientes e da equipe multidisciplinar da Unidade de Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

## Referências

1. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*. 1996;109(4):1066–77.
2. Roychowdhury M, Pambuccian SE, Aslan DL, Jessurun J, Rose AG, Manivel JC, et al. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: an autopsy study from a largetransplantation center. *Arch*

- Pathol Lab Med. 2005;129(3):366-71.
3. Dimeo FC, Tilmann MH, Bertz H, Kanz L, Mertelsmann R, Keul J. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer*. 1997;79(9):1717-22.
  4. Wah TM, Moss HA, Robertson RJ, Barnard DL. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Br J Radiol*. 2003;76(906):373-9.
  5. Teasell R, Dittmer DK. Complications of immobilization and bed rest. Part 2: Other complications. *Can Fam Physician*. 1993 Jun;39:1440-2, 1445-6.
  6. James MC. Physical therapy for patients after bone marrow transplantation. *Phys Ther*. 1987;67(6):946-52.
  7. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood*. 1997;90(9):3390-4.
  8. Mello M, Tanaka C, Dulley FL. Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(7):723-8.
  9. Azeredo CA. Padrões musculares respiratórios. In: Azeredo CA. *Fisioterapia respiratória moderna*. 4 ed. São Paulo: Manole; 2002. p.359-73.
  10. Costa D. Recursos manuais da fisioterapia. In: Costa D. *Fisioterapia respiratória básica*. São Paulo: Editora Atheneu; 1999. p.45-59.
  11. Mayer AF, Cardoso F, Velloso M, Ramos RR. *Fisioterapia respiratória*. In: Tarantino AB. *Doenças pulmonares*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.536-48.
  12. Pires VA. *Treinamento muscular inspiratório em pacientes sob desmame da ventilação mecânica [dissertação]*. São Carlos (SP): Universidade Federal de São Carlos; 1999.
  13. Cavalheiro LV, Roncati VL, Junior MR. *Treinamento muscular respiratório*. In: Knobel E, Barbas CSV, Scarpinella-Bueno MA, Junior MR. *Pneumologia e fisioterapia respiratória*. São Paulo: Atheneu; 2004. p.137-47.
  14. Young CS. *Physiotherapy in bone marrow grafting*. *Physiotherapy* 1978;64(9):274-6.
  15. Corcoran PJ. Use it or lose it - the hazards of bed rest and inactivity. *West J Med*. 1991;154(5):536-8.
  16. Jarden M, Baadsgaard MT, Hovgaard DJ, Boesen E, Adamsen L. A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(9):725-37.
  17. Wilson RW, Jacobsen PB, Fields KK. Pilot study of a home-based aerobic exercise program for sedentary cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(7):721-7.
  18. Suesada MM, Martins MA, Carvalho CRF. Effect of short-term hospitalization on functional capacity in patients not restricted to bed. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(6):455-62. Comment in: *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(5):425; author reply 425-6.
  19. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):336-41.
  20. Chang AT, Boots RJ, Brown MG, Paratz P, Hodges PW. Reduced inspiratory muscle endurance following successful weaning from prolonged mechanical ventilation. *Chest*. 2005;128(2):553-9. Comment in: *Chest*. 2005;128(2):481-3.
  21. Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of mechanical ventilation on diaphragm function and biology. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1579-86.
  22. Sprague SS, Hopkins PD. Use of inspiratory strength training to wean six patients who were ventilator-dependent. *Phys Ther*. 2003;83(2):171-81.
  23. Downey AE, Chenoweth LM, Townsend DK, Ranum JD, Ferguson CS, Harms CA. Effects of inspiratory muscle training on exercise responses in normoxia and hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;156(2):137-46.
  24. Sutbeyaz ST, Koseoglu F, Inan L, Coskun O. Respiratory muscle training improves cardiopulmonary function and exercise tolerance in subjects with sub-acute stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2010;24(3):240-50.
  25. Link H, Reinhard U, Blaurock M, Ostendorf P. Lung function changes after allogeneic bone marrow transplantation. *Thorax*. 1986; 41:508-12.
  26. Prince DS, Wingard JR, Saral R, Santos GW, Wise RA. Longitudinal changes in pulmonary function following bone marrow transplantation. *Chest*. 1989;96(2):301-6.
  27. Ghalie R, Szidon JP, Thompson L, NAWAS YN, Dolce A, Kaizer H. Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pre transplant pulmonary function tests. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10(4):359-65.
  28. Crawford SW, Fisher L. Predictive value of pulmonary function tests before marrow transplantation. *Chest*. 1992;101(5):1257-64. Comment in: *Chest*. 1992;101(5):1186-7.
  29. White AC, Terrin N, Miller KB, Ryan HF. Impaired respiratory and skeletal muscle strength in patients prior to hematopoietic stem-cell transplantation. *Chest*. 2005;128(1):145-52. Comment in: *Chest*. 2005;128(1):8-10.
  30. Kovalszki A, Schumaker GL, Klein A, Terrin N, White AC. Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(11):965-9.