

## **Exercícios terapêuticos na redução da fadiga após transplante autólogo em pacientes com esclerose múltipla: revisão integrativa da literatura**

### **Therapeutic exercises in reducing fatigue after autologous transplantation in patients with multiple sclerosis: an integrative literature review**

DOI:10.34117/bjdv8n11-214

Recebimento dos originais: 17/10/2022

Aceitação para publicação: 21/11/2022

#### **Felipe Matheus Souza de Oliveira**

Graduando em Fisioterapia

Instituição: Centro Universitário Fametro

Endereço: Av. Constantino Nery, N°3000, Chapada

E-mail: vdmitica1939@gmail.com

#### **Matheus dos Santos de Lima**

Graduando em Fisioterapia

Instituição: Centro Universitário Fametro

Endereço: Av. Constantino Nery, N°1937, Chapada

E-mail: matheus1514santos@gmail.com

#### **Jorge Victor Araújo de Queiroz**

Graduando de Fisioterapia

Instituição: Centro Universitário Fametro

Endereço: Av. Constantino Nery, N°1937, Chapada

E-mail: jinvictor.queiroz@gmail.com

#### **Julianne Barroso Melo**

Graduando em Fisioterapia

Instituição: Centro Universitário Fametro

Endereço: Av. Constantino Nery, N°3000, Chapada

E-mail: jujubarroso@gmail.com

#### **Hélcio Dantas de Aquino**

Graduando em Fisioterapia

Instituição: Centro Universitário Fametro

Endereço: Av. Constantino Nery, N°1937, Chapada

E-mail: helciod.aquino@gmail.com

#### **Maria Francisca Santos da Silva**

Graduando em Fisioterapia

Instituição: Centro Universitário Fametro

Endereço: Av. Constantino Nery, N°1937, Chapada

E-mail: marya.fran22@gmail.com

**José Augusto Alves**

Graduando em Fisioterapia  
Instituição: Centro Universitário Fametro  
Endereço: Av. Constantino Nery, N°1937, Chapada  
E-mail: gutoalvesata@gmail.com

**Juliana Ribeiro Magalhães**

Mestre em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)  
Instituição: Centro Universitário Fametro  
Endereço: Av. Constatino Nery, N°3000, Chapada  
E-mail: j\_magal@hotmail.com

**RESUMO**

**Introdução:** A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica não traumática, inflamatória, crônica, desmielinizante de origem desconhecida que acomete o Sistema Nervoso Central (SNC). O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento complexo, onde o paciente recebe uma infusão intravenosa de medula óssea que provêm do próprio paciente transplantado, contudo o TCTH tenta "reiniciar" o sistema imunológico impossibilitando a inflamação. **Objetivo:** analisar as evidências do exercício terapêutico na redução da fadiga após transplante autólogo em pacientes com esclerose múltipla. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados, PUBMED, PEDro, MEDLINE e SCIELO relativo aos anos de 2009 a 2022, utilizando os descritores: Esclerose Múltipla, fadiga, transplante autólogo, transplante de medula óssea, exercício e seus correspondentes em inglês. **Resultados:** No total foram 99 artigos, onde 3 artigos que abordaram o tema foram selecionados e evidenciaram os exercícios terapêuticos no tratamento da redução da fadiga após TCTH. **Conclusão:** Diante do exposto, verificou-se que, os exercícios terapêuticos podem contribuir na redução da fadiga em pacientes com EM remitente com sinais de inflamação ativa após TCTH, isto posto a escassez de estudos, as evidências mostraram que as condutas realizadas podem não só reduzir a fadiga, mas também melhorar desempenho físico desses pacientes.

**Palavras-chave:** transplante de células tronco hematopoiética, fadiga, exercícios terapêuticos.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Multiple Sclerosis (MS) is a non-traumatic, inflammatory, chronic, demyelinating neurological disease of unknown origin that affects the Central Nervous System (CNS). Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a complex procedure, where the patient receives an intravenous infusion of bone marrow that comes from the transplanted patient himself, however HSCT tries to "reset" the immune system, preventing inflammation. **Objective:** to analyze the evidence of therapeutic exercise in reducing fatigue after autologous transplantation in patients with multiple sclerosis. **Methods:** An integrative literature review was carried out in the databases PUBMED, PEDro, MEDLINE and SCIELO for the years 2009 to 2022, using the descriptors: Multiple Sclerosis, fatigue, autologous transplantation, bone marrow transplantation, exercise and their corresponding in English. **Results:** In total there were 99 articles, where 3 articles that addressed the topic were selected and showed the therapeutic exercises in the treatment of fatigue reduction after HSCT. **Conclusion:** In view of the above, it was found that therapeutic exercises can contribute to the reduction of fatigue in patients with

remitting MS with signs of active inflammation after HSCT, given the scarcity of studies, the evidence showed that the procedures performed can not only reduce fatigue, but also improve physical performance of these patients.

**Keywords:** hematopoietic stem cell transplantation, fatigue, therapeutic exercises.

## 1 INTRODUÇÃO

Neto do Rei George III da Inglaterra e primo da rainha Vitória, sendo descendente da família Estense, Sir Augustus d'Esté (1794-1848) descreveu em seu diário em 1822, aos 28 anos a primeira história de caso sobre a Esclerose Múltipla (EM), suas habilidades de escrever e na arte detalhando informações sobre sua doença foram fundamentais, mesmo sem saber que anos mais tarde permitiria o diagnóstico retrospectivo da EM, antes disso foi retratada em um livro pelo anatomista Francês Dr. Jean Cruveilhier em 1858, entretanto, foi descrita cientificamente 20 anos após a morte de Sir Augustus pelo neurologista Francês Jean-Martin Charcot em 1868. A EM é uma doença neurológica, inflamatória, crônica, autoimune de origem idiopática que afeta o sistema nervoso central (SNC) atingindo predominantemente adultos jovens em sua fase economicamente ativa<sup>1</sup>.

O alvo se torna a bainha de mielina ocorrendo subsequente degeneração levando a danos neuronais e perda axonal. Sua incidência e prevalência são vistas com frequência em caucasianos e continuam a aumentar em todo o mundo, mesmo sendo uma causa idiopática pesquisadores acreditam que seus fatores podem estar envolvidos com a genética e fatores ambientais<sup>2</sup>.

Na EM esses ataques imunológicos tipicamente acontecem em crises, afetando a perda de mielina (desmielinização). Em outras palavras, um ataque aos oligodendrócitos pode ocorrer e então linfócitos T reguladores virão para inibir ou abrandar outras células imunes, resultando em uma redução na inflamação. No período de início da EM os oligodendrócitos são curados e produzem uma mielina nova para cobrir os neurônios (Remielinização), infelizmente a medida em que os oligodendrócitos morrem, a remielinização se interrompe e o dano se torna irreversível com a perda do axônio<sup>3</sup>.

O transplante de células – tronco hematopoiéticas (TCTH) é usado desde 1995 para tratar leucemias, os linfomas bem como imunodeficiências e doenças autoimunes no qual consiste na coleta de células tronco da corrente sanguínea que também podem ser retiradas da medula óssea e cordão umbilical, posteriormente sendo armazenadas enquanto o restante das células do indivíduo é restringido a quimioterapia para eliminar

ou remover parcialmente o sistema imunológico, retornando as células guardadas por infusão intravenosa<sup>4</sup>.

Registro Brasileiro de Transplante da ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS do período de janeiro a março de 2022, houve um total de 829 transplante de medula óssea em todo o Brasil, sendo 536 autólogos. Em uma análise por Estados, em São Paulo, houve 238 transplantes de medula óssea, seguido por Rio Grande do Sul com 57 transplantes, Minas Gerais, com 53, Pernambuco, 38, Paraná, 41, Rio de Janeiro, 29, Distrito Federal, 28, Santa Catarina, 28, Ceará, 12, Bahia, 9 e Paraíba com 3 transplantes<sup>5</sup>.

No corpo humano, várias células desempenham funções específicas sendo denominadas de células especializadas, porém as células tronco se diferem por não serem especializadas, conseqüentemente a isso podem se desenvolver em diferentes tipos de células, sendo elas nervosas e/ou imunes. Por se tratar de um tratamento intensivo e com riscos significativos, incluindo o risco de vida conquanto a quimioterapia tendo vários efeitos colaterais, o TCTH tenta “reiniciar” o sistema imunológico impossibilitando a inflamação sendo essa a inibidora da comunicação entre os neurônios na esclerose múltipla<sup>6</sup>.

O transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (AHSCT) apresentam melhores resultados no controle da doença quando comparado aos fármacos utilizados no tratamento da EM, tendo como objetivo promover a depleção, eliminar linfócitos autorreativos e reajustar o sistema imunológico. Contudo, a otimização do AHSCT somente terá benefícios compensatórios em pacientes com EDSS  $\leq 6$  e que estejam na fase de surto remissiva da doença<sup>7</sup>.

Ulrich e colaboradores, em seu estudo, menciona que devido o procedimento quimioterápico, algumas células de tecidos saudáveis são afetadas decorrendo de diversos efeitos deletérios ao organismo do indivíduo, efeitos esses comprometendo o sistema musculoesquelético e cardiorrespiratório afetado pelo descondicionamento físico e fadiga<sup>8</sup>.

A fadiga é considerada uma das principais complicações vistas em pacientes com EM seguido por múltiplas deficiências na sensibilidade, funções físicas, cognitivas, limitações na coordenação da marcha, controle neuropsicomotor, depressão, fortes restrições funcionais<sup>9</sup>.

Antigamente, os pacientes com EM reduziam suas atividades físicas por medo de exacerbações, com isso, os exercícios físicos eram evitados por pessoas com EM pois muitos acreditavam que agravaria o quadro da doença, porém tornava – os descondicionados devido o distanciamento das atividades, surgindo então aparições de osteoporose e conseqüentemente quedas devido a fraqueza muscular. Com o passar dos anos os resultados comprovatórios de estudos científicos afirmam os benéficos de exercícios físicos em pacientes com EM possibilitando uma melhor eficácia na força, equilíbrio e marcha<sup>10</sup>.

Conforme os sintomas, pacientes com EM são submetidos a uso de fármacos na tentativa de controle dos sintomas exigindo também a neuroreabilitação onde a fisioterapia demanda um papel crucial na avaliação em todas as fases do transplante devido à alta complexidade da doença e a dificuldade em determinar o tratamento adequado principalmente na funcionalidade, desempenho físico, respiratório e qualidade de vida, visando reduzir os efeitos da acinesia realizando atividade física independente do agravamento da doença<sup>11</sup>.

Oliveira e seus colaboradores, em seu estudo, descreve que a EM é uma condição complexa e heterogênea, não se sabe ou certo em que momento pode ocorrer uma recidiva, pois, a doença tem um comportamento diferente em cada indivíduo, pesquisas através da literatura descrevem com frequência tratamentos sintomáticos, pouco se falam em tratamentos com bases em exercícios devido ao agravamento da doença, já foi comprovado cientificamente que o exercício se torna uma forte arma quando mencionado a esses pacientes, vale lembrar que mesmo com o TCTH na tentativa de interromper a inflamação e/ou exercícios terapêuticos na neuroreabilitação as lesões são irreversíveis não sendo capaz de regenerar os nervos danificados nem tampouco partes do cérebro e medula espinhal<sup>7</sup>.

O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências do exercício terapêutico na redução da fadiga após transplante autólogo em pacientes com esclerose múltipla.

## 2 MÉTODOLOGIA

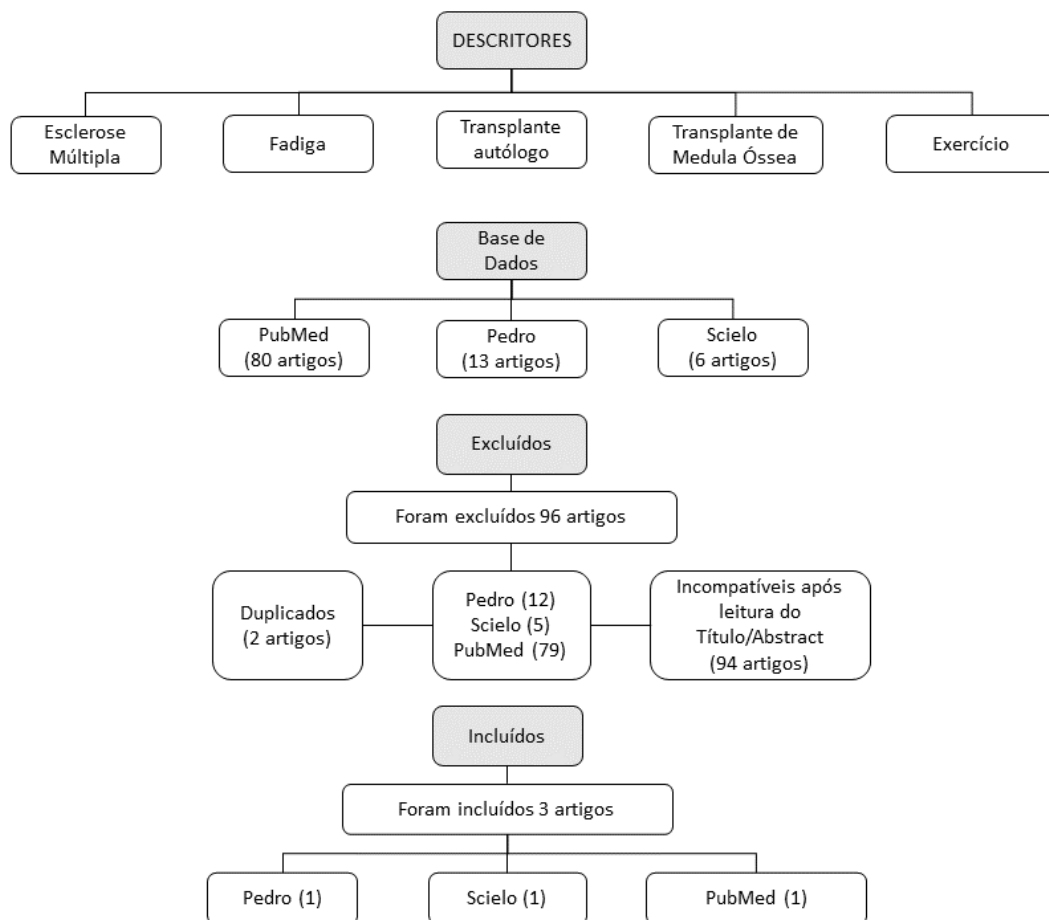
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando artigos científicos em idiomas inglês, português, francês e espanhol, publicados entre os anos de 2009 a 2022. As buscas foram realizadas através das bases de dados PUBMED, Pedro, (Physiotherapy

Evidence Database), SCIELO Org (Scientific Eletronic Library Online), no período de setembro a novembro de 2022. Utilizando a combinação dos seguintes descritores: esclerose múltipla, fadiga, transplante autólogo, transplante de medula óssea, exercício e seus correspondentes em inglês, estes descritores poderiam estar no título ou no resumo. Os termos foram combinados entre si através do operador“AND”.

A busca dos artigos resultou em: 80 artigos no PUBMED, 13 artigos no PEDRO, 6 artigos no SCIELO org. Os critérios para inclusão foram: Artigos que tratem sobre o exercício na redução da fadiga em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente e/ou secundariamente progressiva transplantados de medula óssea, população adulto jovem, sendo temas abordados juntos ou separadamente datados entre 2011 a 2022, sendo descartados publicações que não incluía o SNC, artigos repetidos e incompatíveis após leitura do Título/Abstract.

Seguindo os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 3 artigos que contemplaram o desenho metodológico proposto (Figura 1).

Figura 1 – Desenho Metodológico



Fonte: elaborado pelo autor (2022)

### 3 RESULTADOS

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura referente ao transplante autólogo, eficácia e efeitos do exercício em pacientes que realizaram o procedimento. Contudo, foram incluídos nesta revisão o total de 3 artigos que realizaram o transplante de medula óssea.

A Tabela 1, demonstra os resultados encontrados nos estudos para posterior discussão do trabalho.

Autor/ano	Título	Objetivo	Método	Conclusão
<b>Bom et al 2012</b>	Avaliação das condições respiratórias na fase inicial do transplante de células-tronco hematopoiética.	Investigar a eficácia da fisioterapia respiratória baseada em evidências clínica e nos parâmetros respiratórios.	Foi realizado um estudo prospectivo na unidade de Transplante de medula óssea Unicamp, 77 pacientes submetidos ao transplante de células-tronco Hematopoiética foram incluídos neste estudo.	O protocolo de fisioterapia respiratória aplicado neste estudo resultou em melhora da ventilação e da força muscular respiratória dos pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas.
<b>Hacker et al 2011</b>	Treinamento de força após transplante de células-tronco hematopoiéticas.	Testar os efeitos do treinamento de força em comparação com a atividade habitual na atividade física e deterioração do seu estado de saúde.	Dezessetes indivíduos foram randomizados para o grupo exercício ou controle.	O estudo demonstra os potenciais efeitos positivos do treinamento de força na atividade física, fadiga e qualidade de vida em pessoas que receberam quimioterapia de alta dose e TCTH.
<b>Jafari et al 2018</b>	O efeito da técnica de relaxamento nos níveis de fadiga após transplantes de células tronco.	Investigar os efeitos da técnica de relaxamento de Benson nos níveis de fadiga em pacientes após TCTH.	Ensaio clínico randomizado.	Os achados indicam que a técnica de relaxamento de Benson melhoraria a fadiga.

### 4 DISCUSSÃO

A busca incessante por melhores tratamentos para Esclerose Múltipla (EM) é imprescindível. O transplante de células-tronco está sendo exploradas como uma forma de atender a essa necessidade não atendida, tornando as células-troncos promissoras para os tratamentos que podem retardar a atividade da doença contribuindo também para pacientes refratários. Pesquisas estão sendo realizadas mundo a fora para determinar se o uso de células-tronco utilizado como tratamento para pessoas com EM funcionam e se é seguro e eficaz para todas as formas clínicas ou se existe limitações. Todavia, a única

terapia aceita para tratamento da esclerose múltipla é o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) no qual tenta 'reformatar' o sistema imunológico do indivíduo e interromper a inflamação ativa para EM recorrente com sinais de inflamação ativa, porém, o TCTH não é capaz de regenerar nervos danificados ou outras partes do sistema nervoso central (SNC). Vale lembrar que o TCTH é um tratamento intensivo com riscos significativos tanto aguda quanto crônica, apesar dos seus benefícios alguns efeitos colaterais podem surgir após o transplante sendo destacados: aplasia medular, náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, complicações pulmonares, fraqueza muscular, descondicionamento físico e redução da capacidade funcional, incluindo risco de vida.

Devido o regime de condicionamento, restrições decorrentes de repouso e acinesia, contribuem para possíveis consequências causadas por esses confinamentos como perda de massa muscular, força, fadiga, diminuição da amplitude de movimento (ADM), redução do volume corrente (VC), volume minuto (VM), perda da força muscular respiratória debilitando ainda mais o desempenho físico global. Neste estudo foram realizadas avaliações das condições respiratórias em pacientes pós-transplantados sendo realizado uma randomização em dois grupos: grupo A no qual eram realizados intervenções e grupo B, sendo este o grupo controle. As avaliações continham VC, VM, saturação do oxigênio (Sao<sub>2</sub>), frequência cardíaca (FC) e força muscular usando os parâmetros de inspiração e expiração máxima no primeiro dia, antes de realizar qualquer intervenção e sendo usado como parâmetros nos dias 2<sup>o</sup> e 7<sup>o</sup> após os exercícios respiratórios. No grupo A, foram realizados respiração diafragmática, inspiração fracionada, ventilação padrão com expiração curta, exercícios usando o espirômetro de incentivo (Respirom), fortalecimento muscular com o dispositivo Thereshold IMT, exercícios com Shaker e tosse espontânea, no grupo B foram realizados somente exercícios usando o espirômetro de incentivo. Contudo, após a comparação de ambos os grupos, os autores sugerem que um programa de treinamento utilizando um protocolo fisioterapêutico respiratório, aplicado de forma regularmente, pode melhorar a força muscular respiratória, desempenho físico, fadiga e prevenção na perda de alguns parâmetros analisados<sup>12</sup>.

Em discordâncias, Dongen et al.<sup>13</sup> realizou um estudo randomizado com exercícios de resistências supervisionado de 18 semanas comparado ao tratamento convencional de pacientes transplantados de células-tronco, informando que a intervenção de exercícios realizado em seu estudo não teve efeitos benéficos na aptidão



física, fadiga e qualidade de vida. Mas não foi bem isso que Jannati et al.<sup>4</sup> encontrou em seu estudo, no qual utilizou intervenções não farmacológicas e mostrou que os métodos, como exercícios podem ser eficazes na redução da fadiga em pacientes submetidos a transplante de células tronco.

Já no estudo de Hacker et al.<sup>14</sup> sobre o treinamento de força na reabilitação de pacientes após alta dose de quimioterapia e transplante de células-tronco hematopoiéticas, com o propósito de testar o treinamento de força em comparação com a atividade habitual na atividade física, força muscular, fadiga, percepção e qualidade de vida após o TCTH, foram utilizados 19 pacientes divididos em dois grupos: No grupo de treinamento de força e grupo controle (atividade habitual), a intervenção de treinamento de força, consistiu em um programa abrangente de resistência progressiva utilizando faixas elásticas (Therabandas, Hygenic Corp, Akron, OH) e o peso corporal. No grupo controle, os indivíduos receberam recomendações de repouso, atividade física e exercícios. Os resultados deste estudo demonstraram efeitos positivos do treinamento de força na atividade física e fadiga em pessoas que receberam quimioterapia de alta dose e transplante de células-tronco hematopoiéticas. No entanto, ainda permanecem dúvidas quanto ao exercício que devem ser usados na reabilitação após o transplante autólogo. Assim, o estudo de Haren et al.<sup>15</sup> corrobora que intervenções de exercícios foram bem toleradas nos pacientes submetidos a TCTH, afirmam ainda que iniciar os exercícios antes ou logo após o transplante traz grandes benefícios para os envolvidos.

A fisioterapia e a reabilitação têm se tornado promissora nessa área, sendo contribuinte não só nas prescrições de exercício, mas em melhoria dos cuidados de suporte dos indivíduos transplantados, com eficiência para aperfeiçoar as funções metabólicas e fisiológicas dessa população.

Sabendo de suas complicações advindas do TCTH e buscando minimizar a fadiga e/ou seus efeitos deletérios do próprio transplante, Jafari et al.<sup>16</sup> em que foi realizado um estudo sobre o efeito da técnica de relaxamento nos níveis de fadiga após o TCTH em 37 pacientes, incorporando o relaxamento de Benson como técnica no grupo intervenção, onde os pacientes foram orientados a deitar suavemente colocando ambos os braços ao lado do corpo, com os olhos fechados, relaxando profundamente, inspirando pelo nariz e expirando lentamente pela boca, murmurando o número “um”. O grupo controle não recebeu nenhuma intervenção. Os resultados do estudo indicaram que exercícios de relaxamento reduzem a fadiga em pacientes submetidos ao TCTH, mesmo que esses

resultados sejam preliminares, fornecem suporte para investigações contínuas quanto ao exercício nos níveis de fadiga após TCTH.

Atualmente, a EM não tem cura, o tratamento visa desacelerar o curso da doença e controlar os sintomas. As diretrizes da Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e Medula (EBMT) foram publicados para orientar profissionais sobre protocolos e cuidados de suporte após o transplante, posto que, a reabilitação é determinada pelos sintomas de cada paciente sendo assim, a reabilitação e/ou objetivos são centrados na pessoa. Apesar das poucas evidências, os estudos mostraram uma melhora na fadiga, porém torna-se necessário mais pesquisas referentes a reabilitação em pacientes com EM submetidos a TCTH, levando em consideração que o tratamento vem se tornando valioso para esses pacientes.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Desta forma os exercícios terapêuticos podem contribuir na redução da fadiga em pacientes com EM remitente com sinais de inflamação ativa submetidos ao TCTH. Embora haja escassez de estudos, as evidências mostraram claramente que as condutas realizadas podem reduzir não só a fadiga, mas contribuir no desempenho físico desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Landtblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Esté (1794-1848). *Neurol Sci.* 2010;31(1):29-33. doi:10.1007/s10072-009-0161-4.
2. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2018 Apr;38(2):212- 225. doi: 10.1055/s-0038-1649502. Epub 2018 May 23. PMID: 29791948.
3. “Home”. MS International Federation, <https://www.msif.org/>. Acessado 15 de agosto de 2022.
4. Jafari H, Jannati Y, Nesheli HM, Hassanpour S. Effects of nonpharmacological interventions on reducing fatigue after hematopoietic stem cell transplantation. *J Res Med Sci.* 2017 Jan 27;22:13. doi: 10.4103/1735- 1995.199094. PMID: 28458705; PMCID: PMC5367206.
5. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizado por estado e instituição de Janeiro/Março 2022. RBT - Registro Brasileiro de Transplantes, 2022. Disponível em: <<https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2022/06/RBT- 2022- Trimestre-1-Populacao-1.pdf>>. Acesso em: 20 de agosto de 2022.
6. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, Signori A, Laroni A, Saccardi R, Mancardi GL. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology.* 2017 May 30;88(22):2115-2122. doi: 10.1212/WNL.0000000000003987. Epub 2017 Apr 28. Erratum in: *Neurology.* 2017 Jul 11;89(2):215. PMID: 28455383.
7. Oliveira, Maria Carolina, et al. “A Review of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases: Multiple Sclerosis, Systemic Sclerosis and Crohn’s Disease. Position Paper of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation”. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, vol. 43, no 1, janeiro de 2021, p. 65–86. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.03.002>.
8. DE L. ULRICH, A.; S. ROLOFF, D.; S. REVERBEL, G.; G. MESTRINER, R. EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO EM INDIVÍDUOS HOSPITALIZADOS PARA O TRATAMENTO PRÉ E/OU PÓS-TRANSPLANTE RECENTE DE MEDULA ÓSSEA: um estudo de revisão. *Revista da Graduação*, v. 6, n. 2, 1 nov. 2013.
9. Pedro, Luísa, et al. “Well-being and disease severity of multiple sclerosis patients following a physical activity program”. *Fisioterapia em Movimento*, vol. 34, 2021, p. e34104. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1590/fm.2021.34104>.
10. Kalb R, Brown TR, Coote S, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Multiple Sclerosis Journal.* 2020;26(12):1459-1469. doi:10.1177/1352458520915629.

11. Kubsik-Gidlewska AM, Klimkiewicz P, Klimkiewicz R, Janczewska K, Woldańska- Okońska M. Rehabilitation in multiple sclerosis. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Jul;26(4):709-715. doi: 10.17219/acem/62329. PMID: 28691412.
12. Bom, Eliane Aparecida, et al. "Evaluation of Respiratory Conditions in Early Phase of Hematopoietic Stem Cell Transplantation". *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, vol. 34, no 3, 2012, p. 188–92. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20120047>.
13. van Dongen JM, Persoon S, Jongeneel G, Bosmans JE, Kersten MJ, Brug J, Nollet F, Chinapaw MJM, Buffart LM. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of an 18-week supervised exercise program in patients treated with autologous stem cell transplantation: results from the EXIST study. *J Cancer Surviv*. 2019 Aug;13(4):558-569. doi: 10.1007/s11764-019-00775-9. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31286387; PMCID: PMC6677707.
14. Hacker ED, Larson J, Kujath A, Peace D, Rondelli D, Gaston L. Strength training following hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Nurs*. 2011 May-Jun;34(3):238-49. doi: 10.1097/NCC.0b013e3181fb3686. PMID: 21116175; PMCID: PMC3085978.
15. Inge E.P.M. van Haren, Hans Timmerman, Carin M. Potting, Nicole M.A. Blijlevens, J. Bart Staal, Maria W.G. Nijhuis-van der Sanden, Physical Exercise for Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials, *Physical Therapy*, Volume 93, Issue 4, 1 April 2013, Pages 514–528, <https://doi.org/10.2522/ptj.20120181>.
16. Jafari H, Janati Y, Yazdani J, Bali N, Hassanpour S. The Effect of Relaxation Technique on Fatigue Levels after Stem Cell Transplant. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2018 Sep-Oct;23(5):388-394. doi: 10.4103/ijnmr.IJNMR\_26\_17. PMID: 30186345; PMCID: PMC6111655.