

DISCENTE: Fábio Rafael Teixeira Oliveira

ORIENTADOR: Daniel Moreira Gonçalves

Dissertação de mestrado – Impacto da pré-habilitação no prognóstico pós-operatório
de doentes oncológicos de alto risco

Impacto da pré-habilitação no prognóstico pós-operatório de doentes oncológicos de alto risco: uma revisão sistemática e meta-análise

FICHA DE CATALOGAÇÃO:

Oliveira. F (2020). Impacto da pré-habilitação no prognóstico pós-operatório de doentes oncológicos de alto risco: uma revisão sistemática e meta-análise. Porto: Dissertação de Mestrado para a obtenção do grau de Mestre em Atividade Física e Saúde, apresentado à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.

Palavras-chave: fragilidade; doentes oncológicos; complicações pós-operatórias; pré-habilitação

AGRADECIMENTOS:

De certa forma, não existem palavras para agradecer dignamente às pessoas que de alguma forma me ajudaram neste percurso de 2 anos. Foi sem dúvida um acontecimento marcante na minha vida.

Primeiro, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Daniel Gonçalves, por toda orientação científica e profissionalismo. Obrigado pela oportunidade, e acima de tudo compreensão e disponibilidade.

De seguida, obrigado do fundo meu coração, há minha família, amigos e namorada que de certa maneira foram fundamentais para o culminar desta etapa. Obrigado pela palavra de motivação, carinho e incentivo.

Não menos importante, reconhecer a minha entidade patronal, principalmente ao diretor técnico Gustavo Levy e colegas de trabalho que sempre me permitiram dar continuidade a minha formação académica e sempre me apoiaram.

Agradecer também ao meu colega de mestrado Gleison, pela sua disponibilidade, partilha de experiências e conhecimentos, que contribuiu, sem dúvida, para o enriquecimento desta dissertação. Obrigado pelo companheirismo e partilha.

Por fim, agradecer a Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, e aos seus docentes, que foram incansáveis na sua partilha de conhecimentos e sobretudo experiência de vida. Obrigado pelas ferramentas que me deram de certeza serão valiosas no meu futuro profissional e pessoal.

ÍNDICE GERAL

Resumo:	7
INTRODUÇÃO:	18
<i>Tipo de estudos</i>	20
<i>Participantes</i>	20
<i>Intervenção</i>	20
<i>Comparação</i>	20
<i>Medidas de desfecho</i>	21
<i>Fontes de Informação</i>	21
<i>Seleção dos Artigos</i>	21
<i>Risco de viés</i>	22
<i>Extração dos dados</i>	22
<i>Gestão de dados omissos</i>	22
<i>Avaliação da heterogeneidade</i>	23
<i>Análise do viés de publicação</i>	23
<i>Análise de sensibilidade</i>	23
<i>Pesquisa e seleção dos estudos</i>	24
Características dos estudos	25
Risco de Viés dos artigos	30
<i>Efeito da pré-habilitação nas complicações pós-cirúrgicas</i>	31
<i>Efeito da pré-habilitação na mortalidade pós-cirúrgica</i>	33
<i>Efeito da pré-habilitação no tempo de internamento e readmissão hospitalar</i>	33
<i>Efeito da pré-habilitação na capacidade funcional</i>	34
<i>Efeito da pré-habilitação na depressão</i>	35
Análise do risco de viés de publicação	36

Análise da sensibilidade.....	37
Discussão:	38
Limitações:	40
Conclusão:.....	40
Referências:.....	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Projeção global do número total da população entre 1950 e 2100 (A), Projeção global número total de natalidade anual entre 1950 e 2100 (B), Esperança média de vida 1950, e projeção para 2100 (C).....	7
Figura 2: Número estimado do número de novos casos entre 2018 e 2040 por sexos.....	8
Figura 3: Número estimado de intervenções cirúrgicas no doente oncológico em 2030.....	9
Figura 4: Fluxograma PRISMA dos artigos incluídos no presente estudo.....	14
Figura 5: Efeito da pré-habilitação nas complicações gerais (A), complicações major (B), complicações cardíacas (C), complicações pulmonares (D) e complicações cirúrgicas (E).....	22
Figura 6: Efeito da pré-habilitação na mortalidade pós-cirúrgica	23
Figura 7: Efeito da pré-habilitação tempo de internamento (A) e readmissão hospitalar (B).....	23
Figura 8: Efeito da pré-habilitação na capacidade funcional.....	24
Figura 9: Efeito da pré-habilitação na depressão.....	25

Figura 10: <i>Funnel plot</i> para as complicações gerais (A), complicações graves (B), complicações cardíacas (C), complicações pulmonares (D), complicações cirúrgicas (E), mortalidade (F), tempo de internamento (G), readmissão (H), capacidade funcional (I) e depressão (J).....	26
--	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Análise do efeito da pré-habilitação na morbilidade e mortalidade pós-cirúrgica	9
Tabela 2: Características gerais do estudo.....	16
Tabela 3: Características da pré-habilitação.....	18
Tabela 4: <i>Down And Black</i> , avaliação qualitativa dos estudos.....	20
Tabela 5: Complicações gerais.....	27
Tabela 6: Complicações graves.....	27
Tabela 7: Motivos de exclusão dos artigos.....	31

RESUMO:

Introdução. O tratamento cirúrgico desempenha um papel fundamental no tratamento dos tumores sólidos e prolongamento da vida do doente oncológico. No entanto, não é isento de eventos adversos, causando importante morbidade e mortalidade. Esta revisão sistemática e meta-análise teve como propósito avaliar o impacto da pré-habilitação nas CPO, mortalidade, tempo de hospitalização, readmissão e capacidade funcional em doentes oncológicos de alto risco (frágeis ou com idade superior a 70 anos e/ou um score ASA III-IV).

Metodologia: Foram pesquisados estudos randomizados controlados e não randomizados nas bases de dados *Pubmed*, *Ebsco* e *Web of Science*. Avaliação da qualidade metodológica dos artigos foi realizada através Downs and Blacks. Para a avaliação qualitativa foi utilizado o *software ReviewManager 5.2 (RevMan 2016)*. Foram seguidas as recomendações da PRISMA. **Resultados:** Foram encontrados 136 artigos, dos quais apenas 6 foram elegíveis para avaliação qualitativa e quantitativa (4 randomizados e 2 não randomizados). Da análise resultou um total de 674 participantes, com idade média de 78 anos, maioritariamente do sexo masculino. Os participantes tinham cancro gastrointestinal alto (4 estudos) ou baixo (2 estudos), tendo sido maioritariamente submetidos a cirurgia major. O alto risco para CPO foi definido pela presença de fragilidade (3 estudos) e idade >70 anos e ou ASA III-IV (3 estudos). A pré-habilitação resultou numa redução significativa do risco de complicações graves (RR 0.60, IC 95%: 0.41- 0.88, p=0.010; $I^2=0\%$, p=0.83), complicações cardíacas (RR 0.19, IC 95%: 0.07- 0.53, p=0.001; $I^2= 0\%$, p=0.41), no risco de mortalidade (RR 0.28, IC 95%: 0.14-0.60; p=0.0008; $I^2=48\%$ e p=0.13) e tempo de internamento diferença média de - 4.26, IC 95%: -8.21 a - 0.30, p=0.03; $I^2=81\%$ e p=0.001). Não se verificou efeito significativo para as complicações gerais (RR 0.80, IC 95%: 0.55-1.17, p=0.24; $I^2=67\%$ e p=0.02), complicações pulmonares (RR 1.10, IC 95% 0.12 a 8.63, $I^2=69\%$, p=0.99) ou cirúrgicas (RR 0.46 IC 95% 0.16 a 1.55, $I^2=79\%$, p=0.16) ou na readmissão (RR 0.73, IC 95%: 0.39 a -1.36, p=0.32; $I^2=38\%$ e p=0.20). **Conclusão:** O nosso trabalho sugere que a pré-habilitação é eficaz para reduzir a morbidade e mortalidade pós-operatória em doentes oncológicos de alto risco.

ABSTRACT

Introduction. Surgical treatment plays a key role in the treatment of solid tumors and increases the life extension of cancer patients. However, despite this, it may cause significant morbidity and mortality, particularly in high-risk patients. This systematic review and meta-analysis aimed to assess the impact of pre-habilitation in postoperative complications (CPO), mortality, length of hospitalization stay, readmission and functional capacity in cancer patients at high-risk (defined as frail or older than 70 years and / or a score ASA III-IV) for surgical adverse effects

Methodology: Randomized and nonrandomized controlled studies were searched in the Pubmed, Ebsco and Web of Science databases. Quality assessment of included articles was made through Downs and Blacks. For the quantitative evaluation, the software ReviewManager 5.2 (RevMan 2016) was used. PRISMA recommendations were followed.

Results: 136 articles were found, of which only 6 were eligible for qualitative and quantitative evaluation (4 randomized and 2 non-randomized). The analysis resulted in a total of 674 participants, with an average age of 78 years, mostly male. Participants presented high (4 studies) or low gastrointestinal cancer (2 studies) and were mainly submitted to major surgery. The high risk for PCO was defined by the presence of frailty (3 studies) and age > 70 years and or ASA III-IV (3 studies). Pre-habilitation promoted a reduction in the risk of serious complications (RR 0.60, 95% CI: 0.41 - 0.88, $p = 0.010$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.83$), cardiac complications (RR 0.19, 95% CI: 0.07 - 0.53, $p = 0.001$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.41$), mortality (RR 0.28, 95% CI: 0.14- 0.60; $p = 0.0008$; $I^2 = 48\%$ and $p = 0.13$) and length of hospital stay (- 4.26, 95% CI: -8.21 to -0.30, $p = 0.03$; $I^2 = 81\%$ and $p = 0.001$). There was no significant effect for general complications (RR 0.80, 95% CI: 0.55-1.17, $p = 0.24$; $I^2 = 67\%$ and $p = 0.02$), pulmonary complications (RR 1, 10, 95% CI 0.12 to 8.63, $I^2 = 69\%$, $p = 0.99$) or surgical (RR 0.46 95% CI 0.16 to 1.55, $I^2 = 79\%$, $p = 0.16$) or readmission (RR 0.73, 95% CI: 0.39 to -1.36, $p = 0.32$; $I^2 = 38\%$ and $p = 0.20$).

Conclusion: Our work suggests that pre-habilitation is effective in reducing postoperative morbidity and mortality in cancer patients at high-risk for surgical burden.

LISTA DE ABREVIATURAS

AF - Atividade Física

ASA - Sociedade Americana de Anestesiologia

SDs - Sínteses dos Dados

GS - Gleison Silva

FO - Fábio Oliveira

DMG - Daniel Moreira Gonçalves

CRC - Cancro Colo Retal

DP - Desvio padrão

NA - Não aplicável

RCT - Estudo controlado randomizado

IQR - Intervalo interquartil – interquartil range

IMT - Treino muscular respiratório

IMC - Índice de massa corporal

SNAQ - Questionário de avaliação nutricional

INE - Instituto Nacional de Estatística

IC - Intervalo de confiança

RR - Risco relativo

T6MC - Teste 6 minutos de caminhada

OR - Odds ratio

CPO - Complicações pós-operatórias

PR - Pré-frágil

INTRODUÇÃO GERAL:

Nos últimos anos, as projeções mundiais demonstram que a população cresceu, verificando-se um aumento da esperança média de vida e diminuição da natalidade(2) (Figura 1-A, 1-B, 1-C). Esta longevidade acarreta consigo inúmeros desafios para a saúde pública, uma vez que o envelhecimento é geralmente acompanhado pelo aumento da prevalência de doenças crónicas, entre as quais destacamos as neoplasias, que se assumem como a segunda principal causa de morte em todo mundo(3).

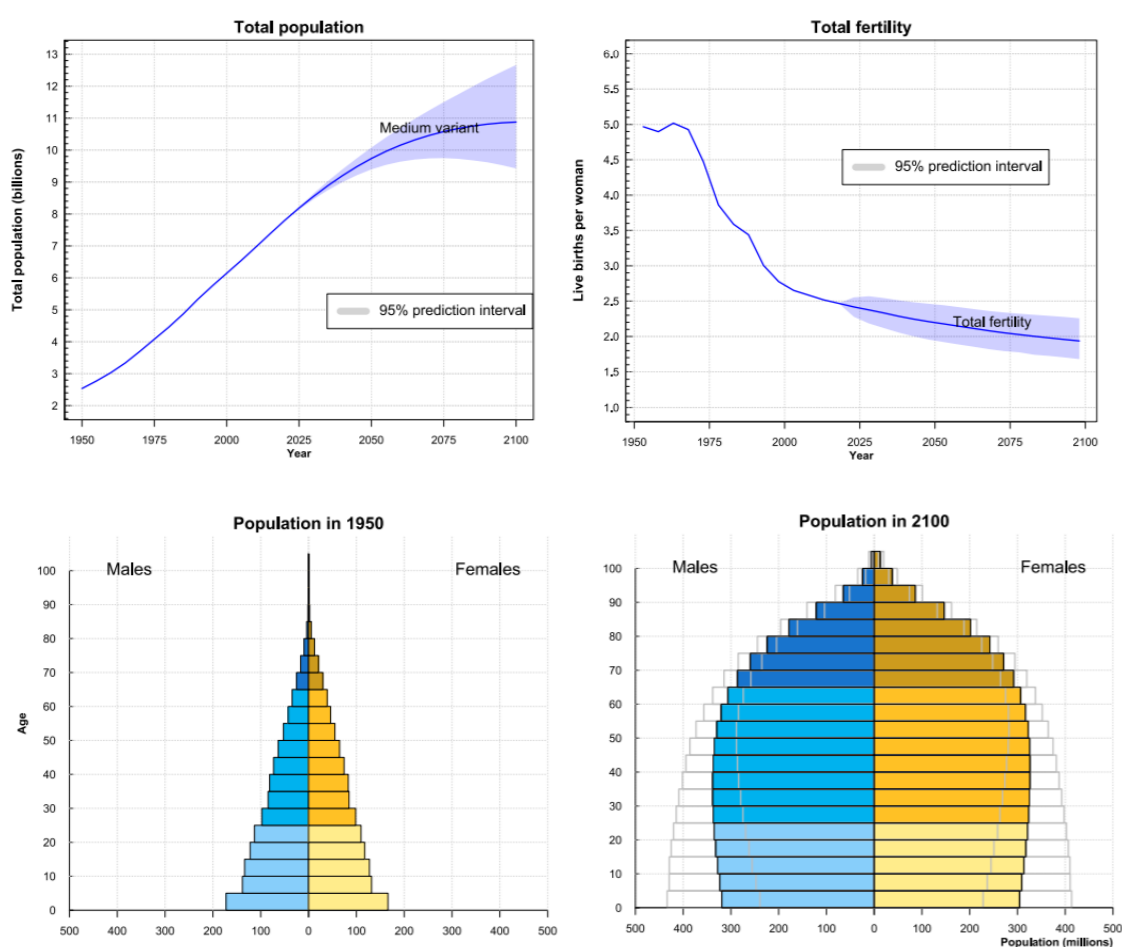


Figura 1: Projeção global do número total da população entre 1950 e 2100 (A), Projeção global número total de natalidade anual entre 1950 e 2100 (B), Esperança média de vida 1950, e projeção para 2100 (C). *Fonte: United Nations, 2019 (2).*

Esta associação entre o envelhecimento populacional e a incidência do número de casos de cancro(4) parece estar relacionada ao maior tempo de exposição a fatores de risco que, juntamente com o declínio da capacidade de reparação celular, favorecem a ocorrência das mutações que estão na génese do desenvolvimento das neoplasias (3). Assim sendo, prevê-se que a nível global a incidência de cancro entre 2018 e 2040 aumente em 63.1% (Figura 2). Desta forma, a preocupação associada a esta doença assume um problema central de saúde pública mundial.

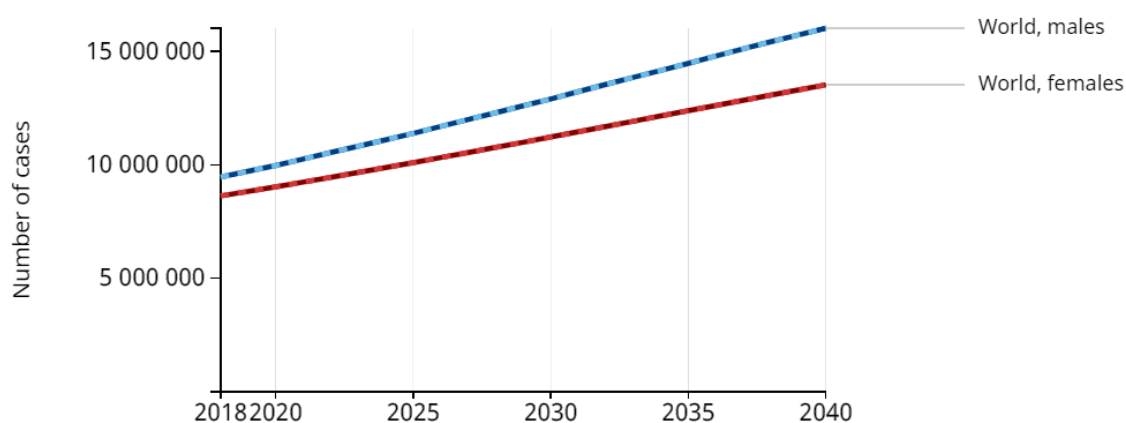


Figura 2: Número estimado de novos casos entre 2018 e 2040, por sexos. *Fonte: Global Cancer Observatory, 2019 (5).*

Atendendo a este cenário, antecipa-se também um incremento na necessidade de intervenções cirúrgicas em oncologia. De facto, estima-se que em 2015 tenham sido realizadas, a nível global, 32 milhões de cirurgias, com as projeções atuais a sugerirem que em 2030 venham a ser necessárias 45 milhões de cirurgias(1) (Figura 3). Não é de espantar, uma vez que o tratamento cirúrgico (isolado ou combinado com outras terapias) desempenha um papel fulcral no tratamento e prolongamento da vida do doente oncológico(1).

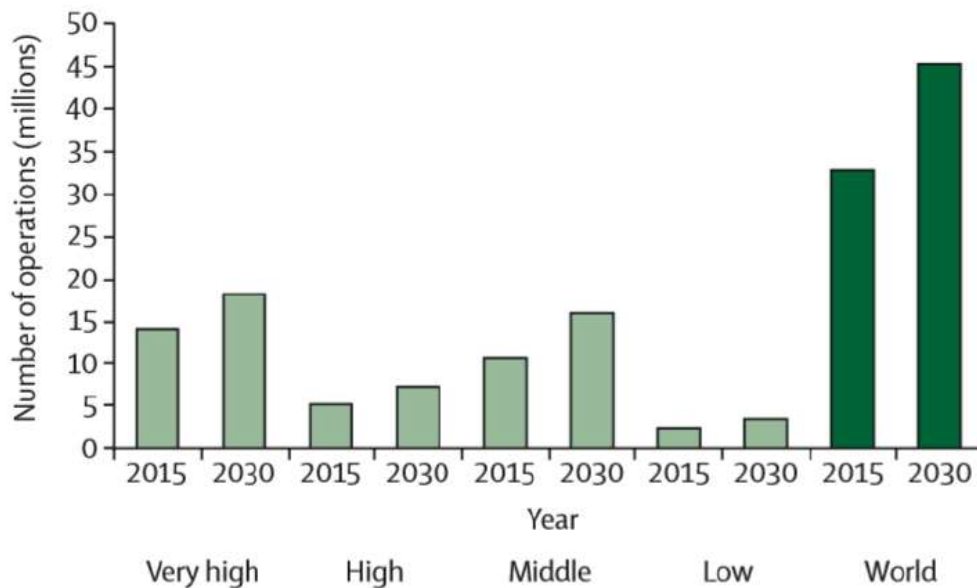


Figura 3: Número estimado de intervenções cirúrgicas no doente oncológico em 2030. (GLOBOCAN, 2012) (1).

No entanto a intervenção cirúrgica acarreta consigo alguns riscos, representando um grande stress para o organismo, ao qual se associam perturbações homeostáticas importantes que desafiam a reserva fisiológica e condicionam um risco acrescido de complicações pós-cirúrgicas (CPO) (6). A nível global, a mortalidade pós-operatória varia entre 1% a 4% para a cirurgia eletiva (7) colocando a mortalidade pós-cirúrgica como a terceira principal causa de morte, logo atrás da doença cardíaca isquémica e do acidente vascular cerebral(8). Isto torna-se ainda mais relevante quando falamos em doentes oncológicos frágeis, que parecem encontrar-se num risco mais elevado de morbilidade e mortalidade pós-cirúrgica (9). Existem múltiplas ferramentas para estimar o risco cirúrgico, mas tem sido demonstrado que estas não refletem a reserva fisiológica do doente, característica esta que é discriminativa do prognóstico doente (10, 11), e são pouco discriminativas da morbilidade e mortalidade que efetivamente se observa após a cirurgia. Por sua vez, tem vindo a surgir um enorme interesse na avaliação do estado de fragilidade para tentar identificar os doentes em maior risco cirúrgico. A fragilidade é definida como uma síndrome caracterizada por uma diminuição da reserva fisiológica, reversível, que traduz um estado de maior vulnerabilidade(10). Embora se reconheça a sua importância, a literatura ainda não é consensual relativamente à ferramenta mais adequada para avaliar a

fragilidade (12-14). No entanto, a literatura é unânime em considerar que os doentes com maior fragilidade pré-operatória, quando submetidos a cirurgia, sofrem de maior risco de complicações durante o procedimento e necessitam de mais tempo de internamento (15-17). O doente oncológico frágil coloca assim imensos desafios na altura da decisão terapêutica, podendo haver maior inclinação para um tratamento conservador (e não curativo) em detrimento de um potencialmente curativo (a cirurgia)(18). Assim sendo, é imperativo avaliar o estado de fragilidade do doente, de modo a reduzir os riscos de complicações resultantes destes procedimentos. A avaliação da fragilidade permitirá: i) analisar o estado (físico, psicológico, social) do doente oncológico; ii) procurar estratégias adequadas para melhorar o estado do doente oncológico (aumentar a reserva fisiológica), como sejam os programas de pré-habilitação (19).

A pré-habilitação é definida como um processo que ocorre entre o momento do diagnóstico da doença e o início do tratamento agudo. Inclui a avaliação e a intervenção sobre a melhoria da condição física (componente do exercício físico) e/ou do estado nutricional (componente da nutrição) e/ou psicológico (componente psicológica), bem como do controlo de fatores de risco modificáveis (ex: hiperglicemia, hábitos tabágicos e alcoólicos) e a gestão de comorbilidades concomitantes (componente da otimização médica)(20). A pré-habilitação visa aumentar a reserva funcional do indivíduo, com o intuito aumentar a tolerância ao stress cirúrgico e mitigar o seu impacto, sendo que os programas multimodais (particularmente os que combinam todas as componentes) parecem ser os mais eficazes (21, 22). Diversas metas-análises sugerem que a pré-habilitação é segura e eficaz no aumento da capacidade funcional pré-cirúrgica, na prevenção do declínio da capacidade funcional pós-cirúrgica e na mitigação das CPO em doentes oncológicos submetidos a cirurgia eletiva abdominal ou torácica (tabela 1).

Tabela 1: Análise do efeito da pré-habilitação na morbidade e mortalidade pós-cirúrgica.

Autor	Estudo	Principais resultados (grupo de pré-habilitação)
Moran, J., et al (2016)	The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: A systematic review and meta-analysis	Diminuição do N° de CPO.
Bruns, E.R., et al (2016)	The effects of physical prehabilitation in elderly patients undergoing colorectal surgery: a systematic review	Nenhum dos estudos apresentou uma redução significativa das CPO ou do tempo de internamento hospitalar. Quatro estudos mostraram melhoria significativa da aptidão física (distância caminhada, resistência respiratória).
Sebio Garcia, R., et al (2016)	Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis	Melhoria da função pulmonar, menos CPO e tempo de internamento.
Heger et al (2019)	A Systematic Review and Meta-analysis of Physical Exercise Prehabilitation in Major Abdominal Surgery	Redução significativa nas complicações pulmonares pós-operatórias, bem como na morbidade geral pós-operatória.
Faithfull S et al (2019)	Prehabilitation for adults diagnosed with cancer: A systematic review of long-term physical function, nutrition and patient-reported outcomes	Melhoria da capacidade funcional (marcha e função cardiopulmonar), função pulmonar, continência urinária
Kamarajah SK et al (2020)	Critical appraisal on the impact of preoperative rehabilitation and outcomes after major abdominal and cardiothoracic surgery: A systematic review and meta-analysis	Diminuição do n° de complicações cardíacas e pulmonares

No entanto, apesar da evidência indicar que a pré-habilitação é benéfica no doente oncológico, o grau de evidência é variável (ex: consoante o tipo de cancro) e desconhece-se ainda qual a sua eficácia nos doentes considerados de alto risco. Com o intuito de contribuir para esse esclarecimento, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise, que será apresentada na próxima secção.

INTRODUÇÃO:

A cirurgia oncológica assume-se como uma intervenção central no tratamento dos tumores sólidos, podendo exercer um papel preventivo, de estadiamento, curativo ou paliativo(23). Concretamente no caso dos tumores sólidos diagnosticados, a ressecção cirúrgica, isoladamente ou em combinação com outras terapias como quimioterapia ou radioterapia, aumenta significativamente as possibilidades de cura(23). Atendendo à transição demográfica a que se assiste, prevê-se um incremento da incidência de neoplasias nos próximos anos e, conseqüentemente, uma maior necessidade do tratamento cirúrgico. De facto, estima-se que em 2015 tenham se realizado, a nível global, 32 milhões de cirurgias, com as projeções atuais a sugerirem que em 2030 venham a ser necessárias 45 milhões de cirurgias(1). Apesar dos benefícios associados, o tratamento cirúrgico não é isento de riscos. A agressão cirúrgica representa um grande stress para o organismo, ao qual se associam perturbações homeostáticas importantes, que levam a um risco acrescido de complicações pós-cirúrgicas (CPO) (6). A nível global, a mortalidade pós-operatória varia entre 1% a 4% para a cirurgia eletiva (7) colocando a mortalidade pós-cirúrgica como a terceira principal causa de morte, logo atrás da doença cardíaca isquémica e do acidente vascular cerebral(8). Quanto à sua incidência, esta é variável (ex: características individuais do doente, tipo e estágio do tumor), situando-se entre os 5% e 45% aos 30 dias para a cirurgia eletiva(7).

A ocorrência de complicações no período pós-operatório tem implicações muito importantes no prognóstico do doente pois poderá condicionar o atraso na iniciação de tratamentos subsequentes, prolongar o período de internamento ou levar à necessidade de cuidados continuados, levando também a um aumento substancial dos custos(24). Sabe-se ainda que as CPO estão associadas a maior risco de readmissão hospitalar, impactam negativamente a qualidade de vida do doente e podem precipitar a morte prematura(25). Este impacto negativo é particularmente preocupante entre a população geriátrica que contribua para cerca de 80% do total de casos de morte perioperatória (26, 27). Além da idade cronológica, este grupo de risco apresenta fatores de risco importantes como a

presença concomitante de comorbidades, polimedicação e fragilidade (28). Fragilidade ou *frailty* é um termo utilizado para definir um estado de diminuição da capacidade funcional e de maior vulnerabilidade a agentes agressores (10, 11, 17). Pensa-se que mais de 50% dos doentes idosos oncológicos sejam caracterizados como frágeis ou pré-frágeis (29), com vários estudos a mostrarem que os doentes com fragilidade pré-operatória apresentam pior prognóstico, como por exemplo maior risco de CPO, mortalidade pós-operatória e tempo de hospitalização mais prolongado (10, 11, 17).

A identificação pré-operatória da fragilidade poderá assim auxiliar na identificação dos doentes que se encontram numa posição de risco mais elevada e que beneficiarão de intervenções destinadas a aumentar a tolerância ao tratamento cirúrgico para minimizar os seus efeitos adversos. De um modo geral, tentativa de mitigação desses efeitos adversos foca-se na aplicação de cuidados no período intraoperatório ou pós-operatório, o que para doentes frágeis poderá ser insuficiente (30). No entanto, evidência crescente sugere que o período pré-operatório oferece uma janela temporal que permite a implementação de medidas capazes de aumentar a reserva fisiológica do doente e, consequentemente, melhorar o prognóstico pós-operatório. A otimização pré-operatória do doente designa-se de pré-habilitação, a qual pode considerar a implementação de um conjunto de medidas como a otimização médica (ex: gestão de comorbidades, fatores de risco e medicação), suporte nutricional e psicológico, e um programa de exercício físico(31). Várias revisões sistemáticas e meta-análises, em diferentes áreas cirúrgicas, corroboram a segurança e eficácia desta intervenção para aumentar a capacidade funcionar, reduzir as CPO, diminuir o tempo de hospitalização e aumentar a qualidade de vida dos doentes cirúrgicos(32, 33) (31). No entanto, permanece ainda por demonstrar se a sua eficácia se aplica também aos doentes frágeis(34), particularmente no contexto oncológico, com os estudos a mostrarem efeitos inconsistentes(35-37). Assim, o presente trabalho tem como objetivo sistematizar a informação existente sobre o efeito da pré-habilitação em doentes oncológicos frágeis. Avaliamos o impacto desta intervenção incidência das complicações pós-operatórias (objetivo primário) e sobre a capacidade funcional, tempo de

internamento, readmissões hospitalares e a mortalidade pós-cirúrgica (objetivos secundários).

MÉTODOS

Para a realização do presente trabalho, realizamos uma busca sistemática na literatura de acordo com as recomendações da PRISMA (Principais Itens para Reportar Revisões Sistemáticas e Meta-análises) (38).

Critérios de elegibilidade

Tipo de estudos

Foram considerados ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos piloto randomizados e estudos observacionais.

Participantes

Foram considerados os estudos que incluíram doentes oncológicos, de ambos os géneros, classificados com sendo de alto risco para efeitos adversos pós-operatórios (ex: frágeis e/ou com idade superior a 70 anos e/ou com um score ASA III ou superior), submetidos a cirurgia eletiva, com ou sem terapia neoadjuvante, sem qualquer restrição relativamente à raça/etnia ou características sociodemográficas.

Intervenção

Apenas foram considerados válidos os estudos que incluíram um programa de pré-habilitação unimodal (intervenção com exercício físico) ou multimodal (intervenção com exercício físico e intervenção psicológica e/ou intervenção nutricional).

Comparação

Foram considerados os estudos que compararam o efeito dos programas de pré-habilitação com um grupo de controlo (recebe os cuidados habituais).

Medidas de desfecho

De modo a avaliar o impacto dos programas de pré-habilitação, foi avaliado o efeito produzido nas seguintes variáveis: i) frequência e/ou severidade das complicações pós-cirúrgicas (classificação de Clavien Dindo) (objetivo primário), ii) capacidade funcional (avaliada pela prova cardiopulmonar ou teste de 6 minutos marcha), iii) readmissões hospitalares (número de hospitalizações), iv) tempo de internamento (dias de internamento) e v) mortalidade pós-cirúrgica (objetivos secundários) .

Fontes de Informação

A pesquisa foi efetuada por dois investigadores (FO e GS), de forma independente, entre 05-01-2020 a 15-07-2020, nas bases de dados *Pubmed*, *Ebsco* e *Web of Science* sem restrição temporal da sua publicação ou idioma. A estratégia de pesquisa incluiu a utilização da linguagem Mesh para evitar a perda de informação relevante, com os seguintes termos de pesquisa: ("old" OR "age" OR "high-risk" OR "frail" OR "frailty" OR "ASA III") AND ("prehabilitation" OR "physical exercise") AND ("before surgery" OR "preoperative") AND ("cancer" OR "neoplasm"). Também foi efetuada busca manual através da consulta das referências bibliográficas de artigos considerados relevantes. A gestão da informação escolhida foi efetuada através de um o *software* gerenciador de referências bibliográficas (EndNote).

Seleção dos Artigos

A seleção dos artigos foi realizada por dois investigadores, de modo independente. A primeira fase de triagem dos artigos foi feita através da leitura do título e resumo, seguindo-se a leitura dos artigos completos para verificar a elegibilidade. Em caso de desacordo procedeu-se à discussão dos argumentos e, na ausência de consenso, um terceiro revisor foi recrutado. Foi efetuado o registo de todos os estudos excluídos juntamente com os motivos da sua exclusão.

Risco de viés

A qualidade metodológica dos artigos selecionados foi avaliada, de forma independente por dois investigadores, com recurso à ferramenta de análise do risco de viés proposta por *Downs and Black* (39). Um terceiro avaliador (DMG) foi solicitado em situações em que o consenso não foi obtido.

Extração dos dados

Para cada estudo selecionado, foi extraída a seguinte informação: informações gerais (título, autores, fonte, data e língua da publicação), características do estudo (dimensão da amostra, idade, género, comorbilidades, tipo de estudo, definição de risco, intervenção, adesão á intervenção, tipo de cirurgia, tipo de cancro), medidas de efeito (capacidade funcional, qualidade de vida, frequência e/ou severidade das complicações pós-cirúrgicas, mortalidade, tempo de internamento). Sempre que necessário, os dados foram convertidos para a mesma unidade de medida para permitir a posterior utilização na análise quantitativa. Para isso foram utilizadas formulas matemáticas previamente descritas (40, 41).

Gestão de dados omissos

Em caso de necessidade de informação adicional ou em falta, os autores dos estudos foram contactados. Em caso de ausência de resposta, o estudo em causa foi removido da análise.

Síntese dos dados

Para a análise estatística utilizamos o *software ReviewManager 5.2 (RevMan 2016)*. O método estatístico utilizado foi a Mental-Haenzel (variáveis dicotómicas) ou a variância inversa (variáveis contínuas) e a medida dos efeitos foi expressa em *Risk Ratio* (RR) ou diferença média e intervalo de confiança de 95%. O tamanho do efeito observado foi medido através do modelo aleatório,

quando se observou uma heterogeneidade superior a 50%, ou pelo modelo fixo, quando a heterogeneidade foi inferior (42). Os resultados foram sintetizados na forma de *florest plot*.

Avaliação da heterogeneidade

A heterogeneidade foi quantificada através do I^2 foi considerada estatisticamente significativa se o valor de $p \leq 0,10$ (42). Relativamente à quantificação da heterogeneidade pelo I^2 , considerou-se: 0% a 25% baixa heterogeneidade, 26% a 50% heterogeneidade moderada, 51% a 75% heterogeneidade alta.

Análise do viés de publicação

O viés de publicação foi avaliado através da inspeção visual dos *funnel plots*.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada através do re-cálculo do tamanho do efeito cumulativo após remoção manual de cada um dos estudos, individualmente.

RESULTADOS

Pesquisa e seleção dos estudos

A pesquisa resultou um total de 136 artigos, dos quais foram excluídos 109 artigos, sendo 19 deles duplicados. (Figura 4).

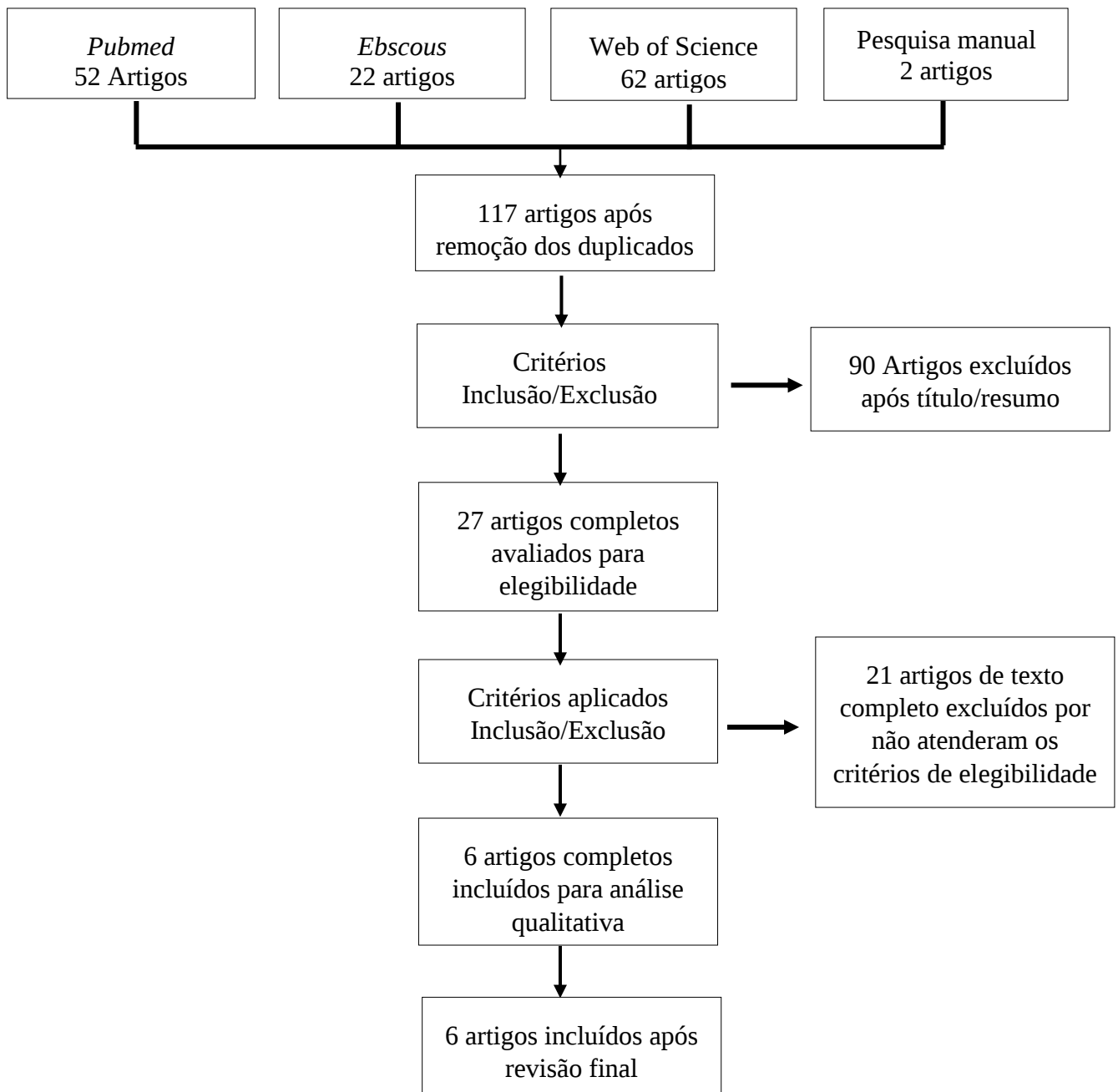


Figura 4: Fluxograma PRISMA dos artigos incluídos no presente estudo.

Após a triagem do título e resumo, 27 artigos foram selecionados para leitura integral, dos quais 22 foram posteriormente excluídos por não cumprirem com os critérios de elegibilidade, perfazendo um total de 6 artigos selecionados para análise quantitativa. Os artigos que foram excluídos e os motivos da sua exclusão são apresentados na tabela suplementar 1 (anexos).

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

As características gerais dos estudos encontram-se detalhadas na tabela 2 e as características da intervenção na tabela 3. Dos estudos incluídos para revisão sistemática, 4 são ensaios randomizados e controlados (35-37, 43), 1 de coorte retrospectivo (44) e 1 de coorte prospectivo (45). Foram considerados 674 participantes, com idade média de 78 anos, 47% do sexo masculino e 35,46% do sexo feminino, 1 estudo (45) não discriminou o sexo dos participantes.

Os estudos selecionados foram realizados entre 2007 e 2019, 1 estudo na Espanha (36), 1 em Estocolmo (35), 1 na Holanda (43), 1 em Singapura (45), 1 no Canadá(35) e na Itália(44). O alto risco para CPO foi definido pela fragilidade em 3 estudos(37, 44, 45) e idade ≥ 70 anos e ou ASA III-IV nos restantes(35, 36, 43) Quatro estudos incluíram participantes com cancro gastrointestinal baixo (35, 37, 43, 45), 2 estudos cancro gastrointestinal alto (34, 44). Os participantes foram submetidos a cirurgia major em 4 estudos (35, 36, 44, 45), laparoscopia em 2 estudos (37, 43). Os programas de pré-habilitação tiveram uma duração de 2 a 6 semanas, com programas de exercícios domiciliares e não domiciliares, com ou sem supervisão. Os programas variavam entre 2 ou 3 sessões por semana com duração entre 30 e 60 minutos por sessão. O programa de exercícios consistia em exercícios aeróbios, exercícios funcionais, e exercícios de força muscular. Quanto ao acompanhamento nutricional e psicológico, 3 estudos tiveram acompanhamento nutricional (37, 43, 44) e 1 estudo acompanhamento psicológico no decorrer do programa (37).

Tabela 2: Características gerais do estudo

ESTUDO	LOCAL	DURAÇÃO DO ESTUDO	COLETA DE DADOS	DESIGN DO ESTUDO	PARTICIPANTES/ AMOSTRA	SEXO	IDADES	TIPO DE CANCRO	TIPO DE CIRURGIA	DEFINAÇÃO DO RISCO
Barbean, B, et, al. 2018	Hospital Clínico de Barcelona Espanha	Fevereiro 2014-Agosto 2016	NA	RCT	Grupo de Intervenção: 62 Grupo de Controle: 63	Grupo de intervenção: Masculino:43 (68%) Feminino:19 (32%) Grupo de controle: Masculino:51 (80%) Feminino:12 (20%)	Grupo de Intervenção: Média (DP) 71 (14) Grupo de controle: Média (DP) 71 (10) Grupo de	Cancro Gastrointestinal	Major eletiva	Idade >70 anos ou ASA III ou IV
Karlsson, E., et al 2019	Hospital Geral do Sul de Estocolmo	Setembro de 2016 a junho 2018	Setembro de 2016 - junho de 2018	RCT	Grupo de Intervenção: 10 participantes Grupo controle: 11 participantes	Grupo de controle Masculino:4 (36%) Feminino: 7 (64%) Grupo de intervenção Masculino: 4 (40%) Feminino: 6 (60%)	Grupo de intervenção: Mediana (IQR) 83.5 (76-85) Grupo controle: Mediana (IQR) 74.0 (73-76)	Cancro colorretal	Major eletiva	idade >70 anos
Carli, F, et al. 2020	Montreal General Hospital, McGill University Health Centre, Canadá	7 de setembro 2015, 19 de junho 2019	NA	RCT	Grupo de intervenção: 55 pacientes Grupo de controle: 55 participantes	Grupo de intervenção: Masculino: 29 (52,7) Feminino: 26 (47,3) Grupo de controle: Masculino: 23 (41,8) Feminino: 32 (58,2)	Grupo de intervenção: Mediana (IQR) 78 (72-82) Grupo de controle: Mediana (IQR) 82 (75-84)	Cancro colorretal	Grupo de intervenção: Laparotomia: 13 (23,6) Laparoscopia: 42 (76,4) Grupo de controle: Laparotomia: 10 (18,2) Laparoscopia: 45 (81,2)	Fragilidade
Souwer, E. T. D, et al. 2018	Hospital de Reinier de Graaf Holanda	1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2015	1 de janeiro de 2014	RCT	Grupo de intervenção: 86 participantes Grupo de controle: Corte 2010/2011 Corte 2012/2013: Total 138 participantes	Grupo de Intervenção: Corte 2014/2015 Masculino: 42 (49) Feminino: 44 (51) Grupo de controle: Corte 2010/2011: Masculino: 33 (52) Feminino 30 (48) Corte 2012/2013 Masculino: 38 (51)	Grupo de Intervenção: Corte 2014/2015 Mediana (IQR) 80,6 (6,2) Grupo de controle: Corte 2010/2011: Mediana (IQR) 81,4 (7,3)	Cancro colorretal	Laparoscopia	Idade >75 anos inclusive

						Feminino 37 (49)	Corte 2012/2013 Mediana (IQR) 79,7 (5,0)			
M.Marzzola et al. 2017	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Itália	Março de 2015, fevereiro de 2016,	NA	Coorte retrospectiva	Grupo de intervenção: 41 participantes Grupo controle: 34 participantes	Grupo de intervenção: Masculino: 27 (66%) Feminino:14 (34%) Grupo controle: Masculino: 23 (66%) Feminino: 12 (34%)	Grupo de intervenção: Média (DP)75 (44-90) Grupo controle: Média (DP)75 (59-91)	Cancro Gastrointestinal	Major eletiva	Fragilidade
Chia, C. L. K. et al 2015	Hospital Khoo Teck Puat Singapura	Janeiro 2007, Dezembro 2014	NA	Coorte prospetivo	Grupo intervenção: 57 participantes Grupo controle: 60 participantes	NA	Grupo Intervenção: Média (min- max) 79.0 (65-93) Grupo Controle: Média (min- max) 80.5 (75-97)	Cancro colorretal	Major eletiva	Fragilidade

Tabela 3: Características da pré-habilitação

ESTUDO	TEMPO DE INTERVENÇÃO	DETALHES DA INTERVENÇÃO	PROGRAMA DE EXERCÍCIO	PROGRAMA NUTRICIONAL	PROGRAMA PSICOLÓGICO
Barbean, B, et, al. 2018	Média de 6 semanas	1-3 sessões de pré-habilitação/semana nº total de sessões:12 por participante Duração total da sessão 60 min	Treino não supervisionado incremento de passos por dia e avaliado pelo pedômetro e avaliação da intensidade de caminhada avaliada pela escala de Borg; Treino Supervisionado: Treino de resistência de alta intensidade em cicloergometro	NA	NA
Karlsson, E., et al 2019	2 a 3 semanas ou até a cirurgia (2 a 3 sessões por semana)	Treino supervisionado: Sessões de 1 hora ao domicílio; Realizado 2 a 3 vezes por semana mínimo de 6 sessões antes da cirurgia Treino não supervisionado: Participantes foram instruídos 2 a 3 vezes / semana fazer 2 vezes ao dia IMT por 30 respirações. Todas as sessões IMT monitoradas no Power Breath K	Domicílio de 3 blocos: Bloco 1 : Treino muscular respiratório (TMI) realizado com Power Breathe K3 - resistência inicial com 50%, com 30 respirações 2x ao dia. A Resistência foi aumentada em 5%. Bloco II - exercícios funcionais de força alta intensidade (Esforço percebido 7 a 8 na escala de Borg CR-10), como suportes de cadeira e intensificação com cintos de peso começando com 3x10 repetições. Bloco III - Treino de resistência, como subida de escadas, caminhadas nórdicas ao ar livre e caminhadas em intervalos dentro de casa ou ar livre. Intervalos (esforço percebido de 7 a 8 no Borg cR-10). Sessões não supervisionadas: Participantes instruído a seguir a recomendação de 150 minutos / semana de atividade física moderada, fazer um conjunto básico de exercícios funcionais de força (cadeiras e degraus, mas sem cintos de peso)	NA	NA
Carli, F, et al. 2020	Grupo de intervenção (pré-habilitação): 4 semanas Grupo de controlo (reabilitação): 4 semanas	Manutenção da aptidão respiratória com exercícios (3 sessões por dia de 10 ciclos de inspiração / expiração),	Exercício Supervisionado 1x por semana 30 min exercício aeróbico moderado e 25 min de exercícios usando resistência de elásticos e 5 min de alongamento. Programa domiciliar personalizado inclui total de 30 min de exercício aeróbico de intensidade moderada, e treino de resistências (rotina com elástico 3x por semana	Os pacientes orientados a uma ingestão diária 1,5g/kg de peso (Ajustado a pacientes obesos) conforme a sociedade Europeia de nutrição Clínica e metabolismo para pacientes com Câncer. Suplemento de soro de leite para quem não conseguir a ingestão de proteína recomendada Pacientes instruídos a ingestão da proteína dentro de 1h após treino Um aconselhamento adicional de um equilíbrio calórico	Pacientes receberam um CD de áudio com instruções de exercícios para realizar 3xpor semana Intervenção inclui aconselhamento para cessação do tabagismo e alcoolismo. Uso de terapia para reposição de nicotina.

Souwer, E. T. D, et al. 2018	4 a 6 semanas	Pré-operatório incluiu 2 sessões por semana Duração de 30 e 45 min Pós-operatório inclui um programa de reabilitação até doente se tornar autónomo em casa	Programa pré-habilitação sessões supervisionadas por fisioterapeuta consistiu em exercícios de endurance e trabalho com resistências e instrução para a realização de exercícios em casa. Programa de reabilitação inclui exercício físico, suporte dietético e orientação cognitiva e emocional	Questionário de Avaliação nutricional (SNAQ) com suporte nutricional de 1,2 e 1,5g/Kg/ dia	NA
M.Marzzola et al. 2017	NA	NA	Manutenção da aptidão respiratória com exercícios (3 sessões por dia de 10 ciclos de inspiração / expiração),	Suporte nutricional oral (Impact Oral, 2 bricks durante 12 h) por 5 e 7 dias antes da cirurgia, independentemente da avaliação de risco. Pacientes de alto risco definidos por perda peso 10%/15% nos últimos 6 meses; IMC <18,5; Ferramenta de triagem universal para desnutrição > 2 e albumina plasmática < 3 g / dl, receberam suporte nutricional 2 semanas antes da cirurgia	NA
Chia, C. L. K. et al 2015	2 semanas	Treino supervisionado: Programas de exercícios personalizados em casa e no centro de reabilitação acompanhado por profissional	Não é citado o tipo de tratamento aplicado nas 2 semanas antes da cirurgia. Programa aplicado após a cirurgia: Caminhada de 2 a 6 minutos, fortalecimento muscular pernas 2 repetições de 30s, cadeira 2 repetições de 30s e exercícios de equilíbrio estático pés afastados (segundos), pés juntos (segundos) e dinâmicos (time Up and Go)	NA	NA

RISCO DE VIÉS DOS ARTIGOS

Os dados da avaliação qualitativa, de acordo com a lista de verificação de Downs e Black (39), são apresentados na tabela 4. A avaliação global dos artigos sugere uma qualidade boa [média de 22,2 pontos (80%)], com baixo risco de viés.

Tabela 4: Down And Black, avaliação qualitativa dos estudos.

AUTOR (ANO)	RELATO	VALIDADE EXTERNA	VIÉS	VARIÁVEL DE CONFUSÃO	PODER	TOTAL PONTOS	
						Total	%
Barbean, B., et al. 2018	11	3	5	6	1	26	92,85
Sower, E. T. D., et al. 2018	10	3	5	5	1	24	85,7
karlsson, E., et al. 2019	10	2	6	5	1	24	85,7
Carli, F., et al. 2020	11	3	5	5	1	25	89,28
Mazzola M., et al. 2017	8	1	3	2	1	15	53,57
Chia, C. L. K., et al. 2015	8	2	5	3	1	19	67,86
Valor Total (média)	9,7	2,3	4,8	4,3	1	22,2	79,16

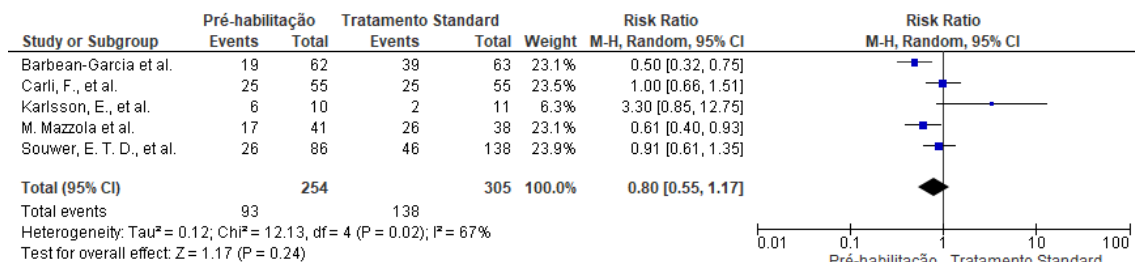
Efeito da pré-habilitação nas complicações pós-cirúrgicas

Para avaliar o efeito da pré-habilitação no número de complicações gerais (Figura 5-A) foi possível incluir cinco estudos. Individualmente, apenas dois estudos (36, 44) verificaram uma redução significativa do risco de complicações gerais no grupo submetido a pré-habilitação comparativamente ao grupo submetido ao tratamento standard. No entanto, o mesmo não se verificou quando avaliamos o efeito cumulativo de todos os estudos (RR 0.80, IC 95%: 0.55-1.17, $p=0.24$), tendo ainda sido verificada heterogeneidade moderada ($I^2=67\%$ e $p=0.02$).

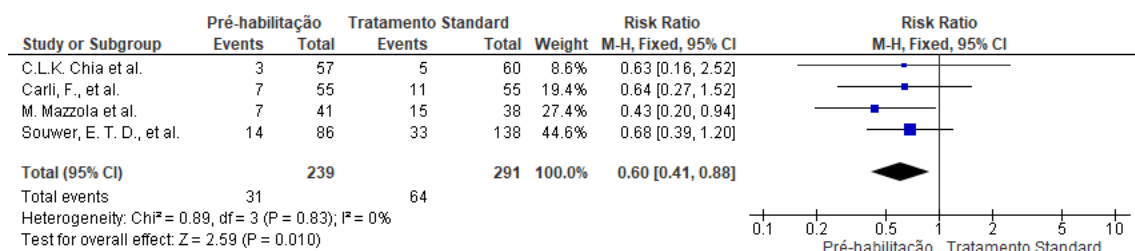
O impacto da pré-habilitação nas complicações graves (Figura 5-B) foi avaliado em quatro estudos, sendo que apenas um estudo (44) verificou uma redução significativa do risco de complicações graves no grupo submetido a pré-habilitação comparativamente ao grupo submetido ao tratamento standard. A avaliação cumulativa dos estudos sugere que a pré-habilitação reduz significativamente o risco de complicações graves (RR 0.60, IC 95%: 0.41- 0.88, $p=0.010$), não tendo sido verificada heterogeneidade ($i^2=0\%$, $p=0.83$).

Três dos estudos incluídos reportaram ainda a ocorrência de complicações médicas (pulmonares e cardíacas) ou cirúrgicas (36, 43, 44). Individualmente, apenas um estudo demonstrou (36) uma redução significativa de complicações cardíacas e cirúrgicas no grupo submetido a pré-habilitação. Quando avaliamos o efeito cumulativo, verificamos que a pré-habilitação reduziu significativamente o risco de complicações cardíacas (RR 0.19, IC 95%: 0.07- 0.53, $p=0.001$), não tendo sido observada heterogeneidade ($I^2= 0\%$, $p=0.41$,) (Figura 2-C). Não se verificaram diferenças significativas para as complicações pulmonares (RR 1.10, IC 95% 0.12 a 8.63, $I^2=69\%$, $p=0.99$) ou para as cirúrgicas (RR 0.46 IC 95% 0.16 a 1.55, $I^2=79\%$, $p=0.16$) entre o grupo submetido a pré-habilitação e o grupo submetido ao tratamento standard (Figura 5-D e E, respetivamente).

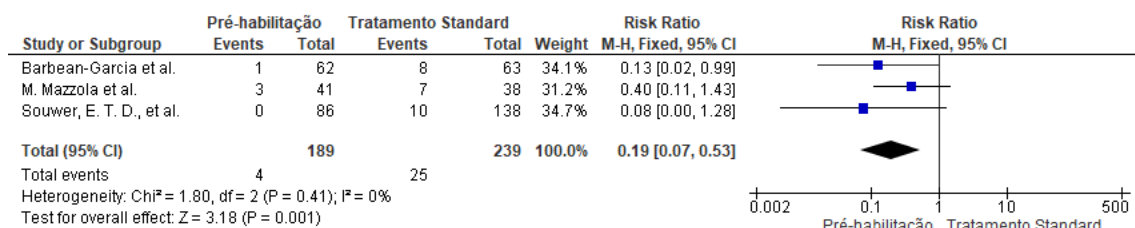
A



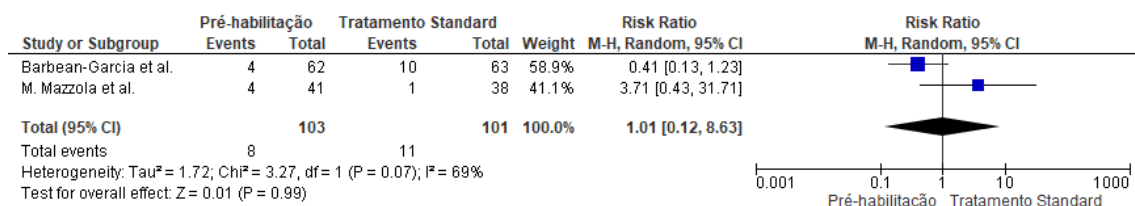
B



C



D



E

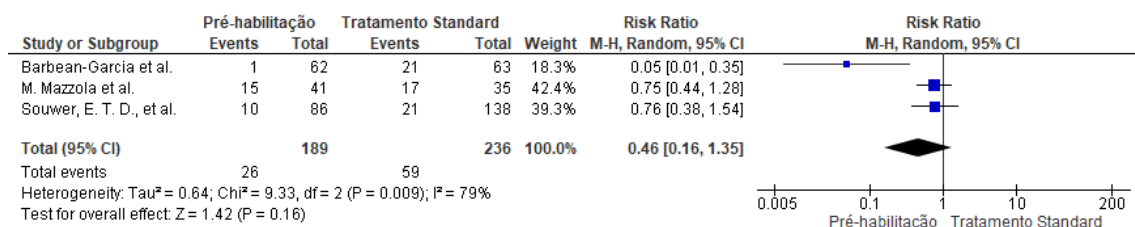


Figura 5: Efeito da pré-habilitação nas complicações gerais (A), complicações major (B), complicações cardíacas (C), complicações pulmonares (D) e complicações cirúrgicas (E).

Efeito da pré-habilitação na mortalidade pós-cirúrgica

Quatro estudos avaliaram o impacto da pré-habilitação na mortalidade geral em comparação com o grupo submetido ao tratamento standard. (Figura 6) Um estudo (44) reporta uma redução significativa da mortalidade pós-operatória no grupo submetido à pré-habilitação. A avaliação cumulativa sugere uma redução significativa do risco de morte pós-cirúrgica no grupo dos indivíduos otimizados com a pré-habilitação (RR 0.28, IC 95%: 0.14-0.60; $p=0.0008$), tendo sido encontrada baixa heterogeneidade ($I^2=48\%$ e $p=0.13$).

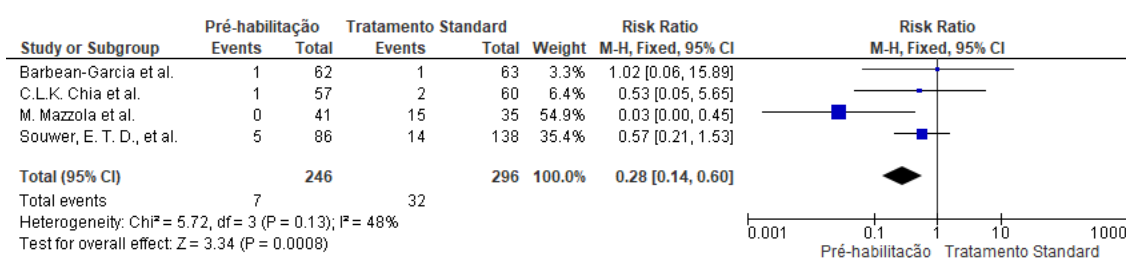


Figura 6: Efeito da pré-habilitação na mortalidade pós-cirúrgica.

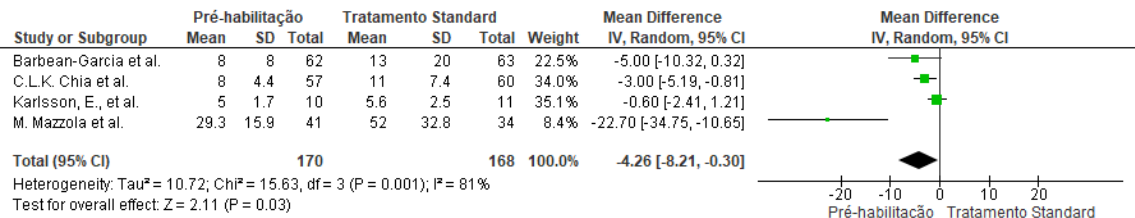
Efeito da pré-habilitação no tempo de internamento e readmissão hospitalar

O impacto da pré-habilitação no tempo de internamento foi avaliado em quatro estudos, sendo que apenas dois dos estudos (44, 45) demonstraram uma redução significativa. A avaliação cumulativa corrobora o efeito benéfico da pré-habilitação no tempo de internamento, com os indivíduos pré-habilitados a ficarem, em média, menos 4 dias (diferença média de - 4.26, IC 95%: -8.21 a - 0.30, $p=0.03$), tendo sido encontrada elevada heterogeneidade ($I^2=81\%$ e $p=0.001$). (Figura 7-A)

Quanto à readmissão hospitalar, esta foi reportada em três estudos para avaliar a readmissão hospitalar, não tendo sido encontradas diferenças

significativas entre grupos (RR 0.73, IC 95%: 0.39 a -1.36, p=0.32; I²=38% e p=0.20). (Figura 7-B)

A



B

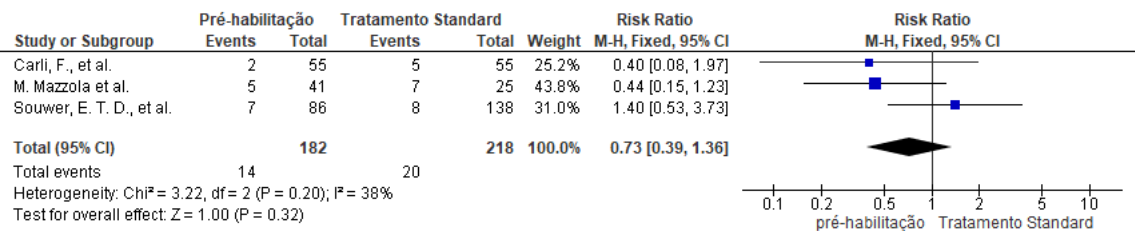


Figura 7: Efeito da pré-habilitação tempo de internamento (A) e readmissão hospitalar (B).

Efeito da pré-habilitação na capacidade funcional

O teste de 6 min de caminhada (T6C) foi avaliado por dois estudos (35, 37), ambos relataram uma melhoria significativa na distância do T6MC entre avaliação inicial e avaliação pós-cirúrgica no grupo de pré-habilitação em comparação com o grupo submetido ao tratamento usual (29.06 metros, IC95% 26.55 a 31.57, I²=42%, p=0.00001).

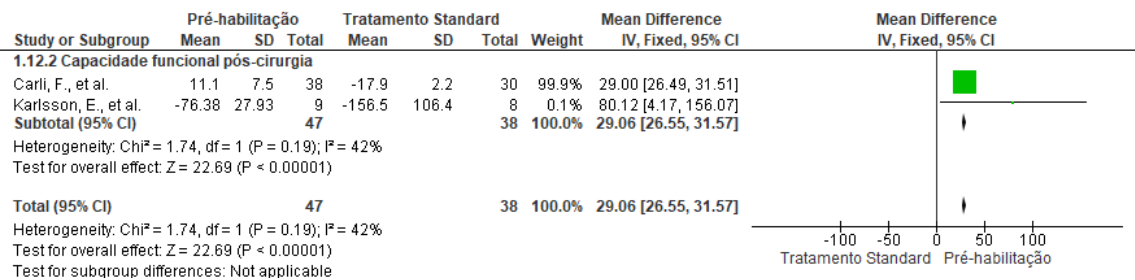


Figura 8: Efeito da pré-habilitação na capacidade funcional.

Efeito da pré-habilitação na depressão

O impacto da pré-habilitação na depressão foi avaliado em dois estudos (36, 37), não tendo sido encontradas diferenças entre grupos (RR -0.05, IC 95% -0.35 a 0.25, p=0.73; I²=0% e p=0.56).

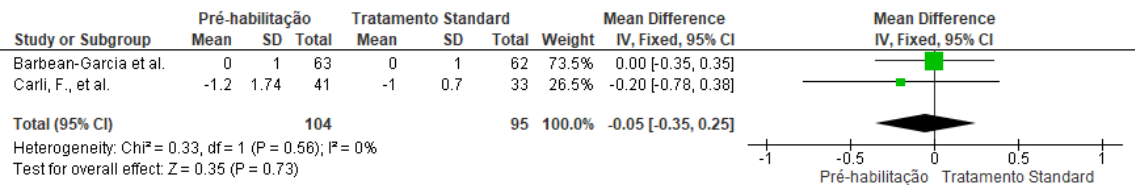


Figura 9: Efeito da pré-habilitação na depressão.

ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DE PUBLICAÇÃO

A análise visual dos gráficos de funil (figura 10) revelou a presença de risco de viés de publicação para as diferentes variáveis avaliadas.

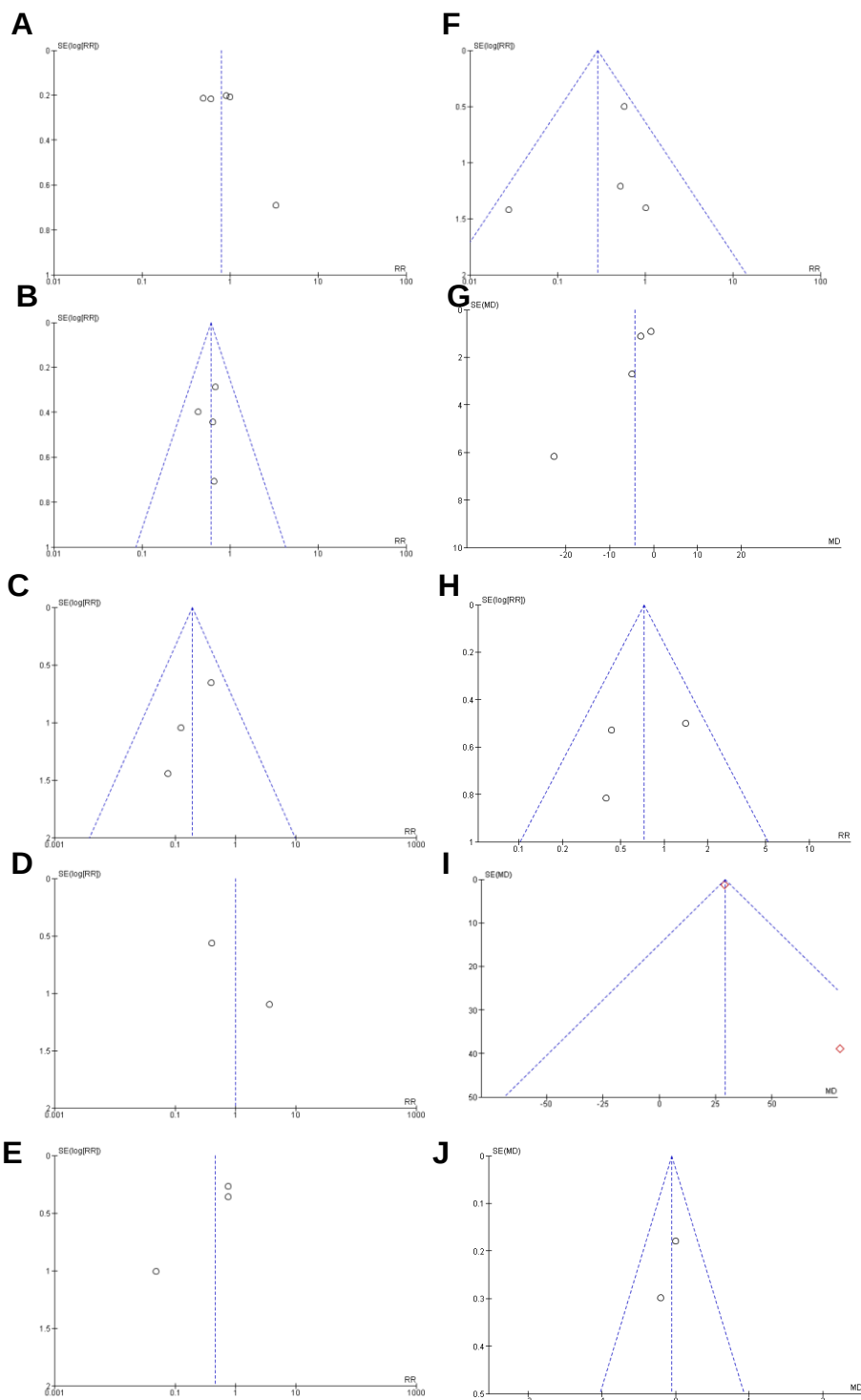


Figura 10: *Funnel plot* para as complicações gerais (A), complicações graves (B), complicações cardíacas (C), complicações pulmonares (D), complicações cirúrgicas (E), mortalidade (F), tempo de internamento (G), readmissão (H), capacidade funcional (I) e depressão (J).

ANÁLISE DA SENSIBILIDADE

Na análise de sensibilidade, relativamente as complicações gerais (tabela 5), não se observaram alterações significativas dos resultados aquando da remoção de cada um dos estudos. Relativamente às complicações graves (tabela 6), a remoção do estudo de Mazzola et al., (44) levou à perda de significância estatística. Isto poderá dever-se ao facto de que este foi o estudo que mostrou maior redução das CPO graves, influenciando assim o efeito cumulativo.

Tabela 5: Complicações gerais

<i>Estudos:</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>P</i>	<i>I²</i>	<i>P</i>
<i>Barbean-Garcia et al.</i>	0.91(0.61-1.34)	0.62	58	0.07
<i>Carli, F., et al.</i>	0.75(0.47-1.20)	0.24	69	0.02
<i>Karlsson, E., et al.</i>	0.73(0.52-1.00)	0.05	60	0.06
<i>Souwer, E.T.D., et al.</i>	0.79(0.48-1.30)	0.35	73	0.01
<i>M. Mazzola et al.</i>	0.88(0.54-1.43)	0.62	72	0.01

Tabela 6: Complicações graves

<i>Estudos:</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>P</i>	<i>I²</i>	<i>P</i>
<i>C.K.L. Chia et al.</i>	0.60(0.40-0.89)	0.01	0	0.64
<i>Carli, F., et al.</i>	0.59(0.39-0.92)	0.02	0	0.64
<i>Souwer, E.T.D., et al.</i>	0.54(0.32-0.92)	0.02	0	0.77
<i>M. Mazzola et al.</i>	0.67(0.43-1.04)	0.08	0	0.99

DISCUSSÃO:

O objetivo desta revisão sistemática e meta-análise foi avaliar a eficácia de um programa de pré-habilitação com exercício (unimodal ou multimodal) na diminuição de complicações pós-operatórias em doentes oncológicos considerados de alto risco. Os nossos resultados sugerem que a pré-habilitação reduz as complicações pós-operatórias (graves e cardíacas), a mortalidade pós-cirúrgica, o tempo de internamento e melhora a capacidade funcional pós-cirúrgica.

Os benefícios da preabilitação têm sido amplamente reconhecidos em diferentes áreas cirúrgicas, deste a cirurgia ortopédica, vascular, cardíaca, até à oncológica (46). Particularmente nesta última, as revisões sistemáticas e meta análises mais recentes sugerem o seu efeito benéfico na redução das CPO, tempo de internamento e recuperação da capacidade funcional. No entanto, os estudos que sustentam esses benefícios foram realizados maioritariamente com participantes que apresentavam um baixo risco cirúrgico. Revisões anteriores reconhecem essa limitação, permanecendo então por esclarecer, se um programa de pré-habilitação seria capaz de aumentar a reserva fisiológica dos doentes oncológicos de alto risco para as CPO e mitigar a morbilidade e mortalidade pós-operatória(47, 48). Nos últimos anos foram publicados alguns estudos, que embora em número reduzido, permitiram-nos avançar para a meta-análise. De acordo com os dados encontrados, a pré-habilitação não foi capaz de reduzir a incidência de complicações gerais. No entanto, mais do que a incidência das complicações importa saber a sua severidade. E nesse sentido, os nossos dados mostram que a pré-habilitação reduziu significativamente as complicações major, tal como previamente mostrado para doentes de menor risco. Verificamos também uma diminuição das complicações cardíacas, mas não das complicações cirúrgicas e pulmonares. Trabalhos anteriores já haviam mostrado redução significativa de complicações cirúrgicas e pulmonares para a população cirúrgica geral (47, 49-51). Interpretamos estes dados como o reflexo do número reduzido de estudos que avaliaram estes desfechos em doentes considerados de alto risco.

A observação de que a pré-habilitação reduziu significativamente o risco de complicações pós-operatórias graves é de extrema relevância porque estas estão associadas a pior qualidade de vida(52) maior dependência funcional, atraso ou interrupção em tratamentos subsequentes (53) e a menor sobrevida a curto e longo prazo(54-56). De facto, também verificamos na presente meta-análise que os participantes submetidos a pré-habilitação apresentaram uma redução significativa do risco de mortalidade pós-cirúrgica, corroborando a sugestão de uma revisão sistemática prévia que avaliou o papel da pré-habilitação em doentes cirúrgicos frágeis (48). Tal como reportado anteriormente noutras revisões sistemáticas para a população oncológica geral (48, 57), a pré-habilitação diminui significativamente o tempo de internamento nos doentes oncológicos de alto risco, o que poderá resultar em enormes ganhos em termos de gestão de recursos (ex: materiais, humanos e económicos) para os hospitais que prestam os cuidados cirúrgicos(58). Quanto ao risco de readmissão, a presente meta-análise não mostra uma redução significativa, o que no nosso entendimento se deve ao número reduzido de estudos que avaliaram este desfecho nos doentes de alto risco. Relativamente à capacidade funcional, estudos prévios mostram que mesmo na ausência de complicações, a cirurgia major está associada a uma redução de 20-40% da capacidade funcional, a qual poderá demorar vários meses para se aproximar dos valores de base, com implicações obvias para realização das tarefas do dia-a-dia do doente(59) (60) Destaca-se também a importância do estado físico para a tolerância aos tratamentos subsequentes à cirurgia (ex: quimioterapia adjuvante), com qualquer prejuízo na capacidade funcional a limitar a tolerância(61). Na nossa meta-análise demonstramos que a pré-habilitação atenuou a perda de capacidade funcional avaliada pelo teste de 6 minutos marcha. Ao atenuar o comprometimento funcional, a pré-habilitação poderá assim oferecer uma forma de aumentar a tolerância à totalidade do tratamento prescrito.

LIMITAÇÕES:

O estudo do impacto da pré-reabilitação é relativamente recente, portanto, carece de mais investigação, nomeadamente na população cirúrgica considerada de risco. Ao analisar a literatura na área, verificamos que está é limitada pela escassez de estudos e variação de protocolos e procedimentos de intervenção (duração da pré-habilitação, supervisionado e não supervisionado) e a falta de informação em alguns estudos sobre a prescrição do exercício (ou seja, tipo, intensidade, frequência, duração do treinamento), o que torna é difícil interpretar os resultados e principalmente as diversas variáveis analisadas nos estudos.

CONCLUSÃO:

Os nossos resultados sugerem que a pré-habilitação em doentes oncológicos frágeis submetidos ao tratamento cirúrgico tem um papel relevante na diminuição das complicações pós-cirúrgicas graves, da mortalidade, tempo de internamento pós-cirúrgico e na melhoria da capacidade funcional. Apesar dos resultados favoráveis é preciso ter em conta que a definição de risco foi variável entre estudos. No futuro seria importante uniformizar a sua definição

ANEXOS

Tabela suplementar 1: Motivos de exclusão dos artigos

<u>Estudo</u>	<u>Motivo de Exclusão</u>
Alejo, L. B., et al. (2019). "Exercise prehabilitation program for patients under neoadjuvant treatment for rectal cancer: A pilot study." J Cancer Res Ther 15(1): 20-25.	Avalia doentes oncológicos de forma generalizada e não só doentes frágeis. Método: acima 18 anos, estágio da doença II e III. Não cingindo a pesquisa a doentes frágeis.
Blackwell, J. E. M., et al. (2020). "High-intensity interval training produces a significant improvement in fitness in less than 31 days before surgery for urological cancer: a randomised control trial."	Idade acima 65 e não inclui nenhum critério para considerar como doente frágil.
"Fit4SurgeryTV At-home Prehabilitation for Frail Older Patients Planned for Colorectal Cancer Surgery: A Pilot Study."	Exclui porque o objetivo é avaliar um programa de pré-habilitação de doentes oncológicos frágeis.
Gravier, F. E., et al. (2019) "Effect of prehabilitation on ventilatory efficiency in non-small cell lung cancer patients: A cohort study."	Avalia doentes oncológicos de forma generalizada e não se cinge a doentes oncológicos frágeis
Gillis, C., et al. (2019). "Trimodal prehabilitation for colorectal surgery attenuates post-surgical losses in lean body mass: A pooled analysis of randomized controlled trials."	Avalia doentes oncológicos de forma generalizada e não se cinge a doentes oncológicos frágeis.
Heldens, 2016 "Feasibility and preliminary effectiveness of a physical exercise training program during neoadjuvant chemoradiotherapy in individual patients with rectal cancer prior to major elective surgery."	Avalia doentes oncológicos de forma generalizada e não se cinge a doentes oncológicos frágeis. Só excluídos se não conseguissem realizar atividade física
Li, C., et al. (2013). "Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study."	Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis
Hillen, B., et al. (2019). "Use of a Perioperative Web-Based Exercise Program for a Patient with Barrett's Carcinoma Scheduled for Esophagectomy." Case Reports in Oncology	Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis

Minnella, E. M., et al. (2018). "Effect of Exercise and Nutrition Prehabilitation on Functional Capacity in Esophagogastric Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial."	Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis
Parker, N. H., et al. (2019). "Physical activity and exercise during preoperative pancreatic cancer treatment."	Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis
Moug, S. J., et al. (2019). "Prehabilitation is feasible in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy and may minimize physical deterioration: results from the REx trial."	Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis
Ngo-Huang, A., et al. (2019). "Home-Based Exercise Prehabilitation During Preoperative Treatment for Pancreatic Cancer Is Associated With Improvement in Physical Function and Quality of Life."	Não se cinge a doentes frágeis, apresenta resultados de doentes acima 65 anos e avalia o grau de fragilidade onde só 8 se incluem num estágio considerado Doentes Oncológicos Frágeis
Handoo, A., et al. (2018). "Gait speed predicts post-operative medical complications in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomy."	Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis
Inoue, T., et al. (2016). "Changes in exercise capacity, muscle strength, and health-related quality of life in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy."	Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis
Dunne, D. F. J., et al. (2016). "Randomized clinical trial of prehabilitation before planned liver resection." <u>British Journal of Surgery</u>	Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis
West, M. A., et al. (2015). "Effect of prehabilitation on objectively measured physical fitness after neoadjuvant treatment in preoperative rectal cancer patients: a blinded interventional pilot study."	Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis
Valkenet, K., et al. (2016). "Feasibility of Exercise Training in Cancer Patients Scheduled for Elective Gastrointestinal Surgery."	Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis
Janssen, T. L., et al. (2019). "Multimodal prehabilitation to reduce the incidence of delirium and other adverse events in elderly patients undergoing elective major abdominal surgery: An uncontrolled before-and-after study."	Excluído porque não se cinge unicamente a doentes oncológicos
Parker, N. H., et al. (2019). "Physical activity and exercise during preoperative pancreatic cancer treatment." <u>Support Care Cancer</u> 27(6): 2275-2284.	Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis

Looijaard, S., et al. (2018). "Physical and Nutritional Prehabilitation in Older Patients With Colorectal Carcinoma: A Systematic Review." J Geriatr Phys Ther 41(4): 236-244.

Critérios de inclusão do estudo, não se cinge a doentes oncológicos frágeis

REFERÊNCIAS:

1. Sullivan R, Alatise OI, Anderson BO, Audisio R, Autier P, Aggarwal A, et al. Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. *Lancet Oncol.* 2015;16(11):1193-224.
2. Nations U. Departament of Economic and Social Affairs 2019 [Available from: <https://population.un.org/wpp/Graphs/Probabilistic/POP/0-19/900>].
3. WHO. Reporting for cancer: Setting priorities, investing wisely and providing care for all 2020.
4. Miranda N, Portugal C. Programa nacional para doenças oncológicas. DGES [Internet]. 2015.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-53.
6. Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia.* 2019;74:20-6.
7. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth.* 2016;117(5):601-9.
8. Nepogodiev D, Martin J, Biccard B, Makupe A, Bhangu A. Global burden of postoperative death. *Lancet.* 2019;393(10170):401.
9. Buigues C, Juarros-Folgado P, Fernández-Garrido J, Navarro-Martínez R, Cauli O. Frailty syndrome and pre-operative risk evaluation: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61(3):309-21.
10. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. *Journal of the American College of Surgeons.* 210(6):901-8.

11. Joseph B, Pandit V, Zangbar B, Kulvatunyou N, Hashmi A, Green DJ, et al. Superiority of frailty over age in predicting outcomes among geriatric trauma patients: a prospective analysis. *JAMA Surg.* 2014;149(8):766-72.
12. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63(8):747-62.
13. Juma S, Taabazuing M-M, Montero-Odasso M. Clinical frailty scale in an acute medicine unit: a simple tool that predicts length of stay. *Canadian Geriatrics Journal.* 2016;19(2):34.
14. Pal SK, Katheria V, Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2010;60(2):120-32.
15. McIsaac DI, Bryson GL, van Walraven C. Association of Frailty and 1-Year Postoperative Mortality Following Major Elective Noncardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study. *JAMA surgery.* 2016.
16. Oakland K, Nadler R, Cresswell L, Jackson D, Coughlin PA. Systematic review and meta-analysis of the association between frailty and outcome in surgical patients. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 2016;98(2):80-5.
17. Hewitt J, Moug SJ, Middleton M, Chakrabarti M, Stechman MJ, McCarthy K, et al. Prevalence of frailty and its association with mortality in general surgery. *American journal of surgery.* 2015;209(2):254-9.
18. Sugimoto M, Farnell MB, Nagorney DM, Kendrick ML, Truty MJ, Smoot RL, et al. Decreased Skeletal Muscle Volume Is a Predictive Factor for Poorer Survival in Patients Undergoing Surgical Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2018;22(5):831-9.
19. Mogal H, Vermilion SA, Dodson R, Hsu FC, Howerton R, Shen P, et al. Modified Frailty Index Predicts Morbidity and Mortality After Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(6):1714-21.

20. Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia*. 2019;74 Suppl 1:20-6.
21. Gonçalves CG, Groth AK. Prehabilitation: how to prepare our patients for elective major abdominal surgeries? *Rev Col Bras Cir*. 2019;46(5):e20192267.
22. Minnella EM, Carli F. Prehabilitation and functional recovery for colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(7):919-26.
23. Buettner S, Wagner D, Kim Y, Margonis GA, Makary MA, Wilson A, et al. Inclusion of Sarcopenia Outperforms the Modified Frailty Index in Predicting 1-Year Mortality among 1,326 Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery for a Malignant Indication. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):397-407.
24. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Henley SJ. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med*. 2014;46(3 Suppl 1):S7-15.
25. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(5):362-77.
26. Jhanji S, Thomas B, Ely A, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust. *Anaesthesia*. 2008;63(7):695-700.
27. Ferraris VA, Bolanos M, Martin JT, Mahan A, Saha SP. Identification of patients with postoperative complications who are at risk for failure to rescue. *JAMA Surg*. 2014;149(11):1103-8.
28. Gurlit S, Gogol M. Prehabilitation is better than cure. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019;32(1):108-15.
29. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(6):1091-101.

30. West MA, Loughney L, Lythgoe D, Barben CP, Sripadam R, Kemp GJ, et al. Effect of prehabilitation on objectively measured physical fitness after neoadjuvant treatment in preoperative rectal cancer patients: a blinded interventional pilot study. *Br J Anaesth*. 2015;114(2):244-51.
31. Moran J, Guinan E, McCormick P, Larkin J, Mockler D, Hussey J, et al. The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2016;160(5):1189-201.
32. Faithfull S, Turner L, Poole K, Joy M, Manders R, Weprin J, et al. Prehabilitation for adults diagnosed with cancer: A systematic review of long-term physical function, nutrition and patient-reported outcomes. *European Journal of Cancer Care*. 2019;28(4):e13023.
33. Kamarajah SK, Bundred J, Weblin J, Tan BHL. Critical appraisal on the impact of preoperative rehabilitation and outcomes after major abdominal and cardiothoracic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2020;167(3):540-9.
34. Milder DA, Pillinger NL, Kam PCA. The role of prehabilitation in frail surgical patients: A systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2018;62(10):1356-66.
35. Karlsson E, Farahnak P, Franzén E, Nygren-Bonnier M, Dronkers J, van Meeteren N, et al. Feasibility of preoperative supervised home-based exercise in older adults undergoing colorectal cancer surgery – A randomized controlled design. *PLoS ONE*. 2019;14(7):1-21.
36. Barberan-Garcia A, Ubre M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. *Ann Surg*. 2018;267(1):50-6.
37. Carli F, Bousquet-Dion G, Awasthi R, Elsherbini N, Liberman S, Boutros M, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation vs Postoperative Rehabilitation on 30-Day Postoperative Complications for Frail Patients Undergoing Resection of

Colorectal Cancer A Randomized Clinical Trial. *Jama Surgery*. 2020;155(3):233-42.

38. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.

39. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84.

40. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14(1):135.

41. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* versão 6.0Cochrane, 2019.

42. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327(7414):557-60.

43. Souwer ETD, Bastiaannet E, de Bruijn S, Breugom AJ, van den Bos F, Portielje JEA, et al. Comprehensive multidisciplinary care program for elderly colorectal cancer patients: "From prehabilitation to independence". *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(12):1894-900.

44. Mazzola M, Bertoglio C, Boniardi M, Magistro C, De Martini P, Carnevali P, et al. Frailty in major oncologic surgery of upper gastrointestinal tract: How to improve postoperative outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(8):1566-71.

45. Chia CL, Mantoo SK, Tan KY. 'Start to finish trans-institutional transdisciplinary care': a novel approach improves colorectal surgical results in frail elderly patients. *Colorectal Dis*. 2016;18(1):O43-50.

46. Marmelo F, Rocha V, Moreira-Gonçalves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular

surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(4):404-17.

47. Baimas-George M, Watson M, Elhage S, Parala-Metz A, Vrochides D, Davis BR. Prehabilitation in Frail Surgical Patients: A Systematic Review. *World J Surg.* 2020.

48. Milder DA, Pillinger NL, Kam PCA. The role of prehabilitation in frail surgical patients: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018;62(10):1356-66.

49. Heger P, Probst P, Wiskemann J, Steindorf K, Diener MK, Mihaljevic AL. A Systematic Review and Meta-analysis of Physical Exercise Prehabilitation in Major Abdominal Surgery (PROSPERO 2017 CRD42017080366). *J Gastrointest Surg.* 2020;24(6):1375-85.

50. Hughes MJ, Hackney RJ, Lamb PJ, Wigmore SJ, Christopher Deans DA, Skipworth RJE. Prehabilitation Before Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2019;43(7):1661-8.

51. Rosero ID, Ramírez-Vélez R, Lucia A, Martínez-Velilla N, Santos-Lozano A, Valenzuela PL, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on Preoperative Physical Exercise Interventions in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(7).

52. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg.* 2005;242(3):326-41; discussion 41-3.

53. Tevis SE, Kohlnhofer BM, Stringfield S, Foley EF, Harms BA, Heise CP, et al. Postoperative complications in patients with rectal cancer are associated with delays in chemotherapy that lead to worse disease-free and overall survival. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(12):1339-48.

54. Torres Ramirez C, Fernández Morales E, Zuluaga Gómez A, Gálvez Alcaraz L, Del Rio Samper S. An epidemiological study of renal lithiasis in gypsies and others in Spain. *J Urol.* 1984;131(5):853-6.

55. Li Z, Bai B, Ji G, Li J, Zhao Q. Relationship between Clavien-Dindo classification and long-term survival outcomes after curative resection for gastric cancer: A propensity score-matched analysis. *Int J Surg*. 2018;60:67-73.
56. Niemeläinen S, Huhtala H, Ehrlich A, Kössi J, Jämsen E, Hyöty M. Risk factors of short-term survival in the aged in elective colon cancer surgery: a population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(2):307-15.
57. Santa Mina D, Clarke H, Ritvo P, Leung YW, Matthew AG, Katz J, et al. Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2014;100(3):196-207.
58. Yabroff KR, Guy GP, Jr., Ekwueme DU, McNeel T, Rozjabek HM, Dowling E, et al. Annual patient time costs associated with medical care among cancer survivors in the United States. *Med Care*. 2014;52(7):594-601.
59. Couwenberg AM, de Beer FSA, Intven MPW, Burbach JPM, Smits AB, Consten ECJ, et al. The impact of postoperative complications on health-related quality of life in older patients with rectal cancer; a prospective cohort study. *Journal of Geriatric Oncology*. 2018;9(2):102-9.
60. Safieddine N, Xu W, Quadri SM, Knox JJ, Hornby J, Sulman J, et al. Health-related quality of life in esophageal cancer: effect of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgical intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):36-42.
61. Minnella EM, Awasthi R, Loiselle SE, Agnihotram RV, Ferri LE, Carli F. Effect of Exercise and Nutrition Prehabilitation on Functional Capacity in Esophagogastric Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2018;153(12):1081-9.