



Efeitos da pré-habilitação nos sintomas de dor e fadiga em pacientes com adenocarcinoma gástrico e da junção gastroesofágica submetidos à quimioterapia perioperatória com regime FLOT: estudo no PROTECT-IPO.

Orientador: Professor Dr. Daniel Gonçalves

Coorientador: Dr. Lúcio Lara Santos

Bruna Arícia Miguel da Silva Morais

Porto, 2025



Efeitos da pré-habilitação nos sintomas de dor e fadiga em pacientes com adenocarcinoma gástrico e da junção gastroesofágica submetidos à quimioterapia perioperatória com regime FLOT: estudo no PROTECT-IPO.

Dissertação apresentada com vista à obtenção do 2º ciclo em Atividade Física e Saúde, da Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, ao abrigo do Decreto-Lei nº 74/2006, de 24 de março, na redação dada pelo Decreto-Lei nº 65/2018 de 16 de agosto.

Orientador: Professor Dr. Daniel Gonçalves

Coorientador: Dr. Lúcio Lara Santos

Bruna Arícia Miguel da Silva Morais

Porto, 2025

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a minha família que me apoiou nessa jornada tão incerta e complexa. A minha mãe que sempre me apoiou, sem me deixar esquecer que o estudo é a única ferramenta que temos. Ao meu companheiro de uma vida, Theo, que nunca soltou minha mão e sempre esteve comigo me lembrando o porquê de estar aqui. Aos meus amigos que foram rede quando tudo me fazia querer desistir. Que bom que persisti.

Aos professores da instituição e principalmente ao professor Daniel, que em suas aulas sempre buscou de todas as formas ser claro em seu conteúdo, buscando uma, duas, três formas diferentes de explicar, para ser claro. Esse foi o grande motivo da escolha do orientador, onde por dois semestres esteve em sala se doando.

Ao IPO e a todos que me acolheram na Instituição, equipe de Doutorado, de Nutrição, Qualidade de Vida e Enfermeiras. A Fadeup, onde fui acolhida e tive oportunidade de aprender e contribuir.

A tudo que possa existir nesse universo que me permitiu viver tudo isso.

Minha sincera gratidão.

Resumo

Introdução: O adenocarcinoma gástrico e da junção gastroesofágica (AJG) mantém-se um problema relevante de saúde pública. Apesar dos avanços no tratamento com cirurgia e quimioterapia perioperatória (regime FLOT), a dor e a fadiga continuam sendo sintomas altamente prevalentes e impactam de forma significativa a qualidade de vida e a recuperação funcional. A pré-habilitação com exercício físico tem sido proposta como estratégia para preparar o paciente antes da cirurgia, com potencial para reduzir complicações, melhorar a tolerância ao tratamento e atenuar sintomas debilitantes. Protocolos combinando treino aeróbio, resistido e respiratório demonstram benefícios fisiológicos e psicossociais, embora evidências específicas para o adenocarcinoma gástrico e AJG ainda sejam limitadas.

Objetivo: Analisar o impacto de um programa de reabilitação com exercício físico estruturado e não estruturado no comportamento nos sintomas de dor e fadiga em doentes com adenocarcinoma gástrico ou junção gastroesofágica (AJG) localmente avançado e potencialmente ressecável, submetidos a quimioterapia perioperatória com regime FLOT.

Métodos: Este ensaio clínico randomizado, inserido no projeto PROTECT – IPO, avaliou o efeito de um programa estruturado de pré-habilitação baseado em exercício físico, comparado a uma intervenção não estruturada, em pacientes oncológicos. Os desfechos analisados foram dor e fadiga, medidos pelo EORTC QLQ-C30 em diferentes momentos do tratamento.

Resultados: Participaram 104 pacientes, distribuídos entre os grupos, além de outros 19 em um grupo adicional de pacientes não intervencionados (Naïves). Observou-se elevada prevalência de fadiga e dor em todos os grupos, confirmando seu impacto clínico.

Conclusão: Os resultados sugerem que intervenções não supervisionadas de pré-habilitação possuem benefícios limitados na modulação de sintomas críticos como dor e fadiga, contrastando com estudos supervisionados que demonstraram eficácia consistente.

Palavras-chave: adenocarcinoma gástrico; junção gastroesofágica; pré-habilitação; exercício físico; fadiga; dor.

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma do estudo.

Figura 2. Fluxograma dos participantes

Lista de Quadro

Quadro 1. Características do cancro por Hanahan e Weinberg.

Quadro 2. Protocolo de Treinamento Aeróbio.

Quadro 3. Protocolo do Treinamento Resistido

Quadro 4. Progressão hipotética do Protocolo de Treinamento Resistido.

Quadro 5. Protocolo de Treino dos Músculos Inspiratórios

Lista de Tabela

Tabela 1. Características gerais dos participantes nos diferentes grupos de intervenção.

Tabela 2. Comparação longitudinal das pontuações de fadiga e dor.

Tabela 3. Associação entre os grupos de intervenção e a presença dos sintomas

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Evolução da fadiga ao longo do tempo

Gráfico 2. Frequência de fadiga por protocolo

Gráfico 3. Evolução da dor ao longo do tempo

Gráfico 4. Frequência da dor por protocolo

Sumário

Introdução	10
Conceitos e características	10
Adenocarcinoma gástrico e da junção gastroesofágica	12
Epidemiologia	14
Pré-habilitação	14
Dor e Fadiga	16
Exercício Físico	17
Objetivos	19
Metodologia	19
Análise Estatística	27
Resultados	27
Discussão	34
Conclusão	36
Referências Bibliográficas	37

Introdução

Conceitos e características

O cancro caracteriza-se pelo crescimento descontrolado e anormal de células que podem originar-se em qualquer tecido ou órgão do corpo humano. Essas células, ao perderem a capacidade de regular sua multiplicação, formam agrupamentos celulares que, antes de serem clinicamente detetáveis, podem alcançar dimensões em torno de 1 cm ou conter aproximadamente um milhão de células. Clinicamente, essas formações podem ser denominadas de “massa”, “crescimento”, “tumor”, “nódulo”, “caroço” ou “lesão”, conforme sua apresentação e localização. Ressalta-se, contudo, que essa definição não se aplica integralmente aos cânceros hematológicos, como as leucemias e os linfomas, que acometem o sangue e a medula óssea e não se apresentam, necessariamente, como massas sólidas (Roy & Saikia, 2016).

Os tumores malignos consistem em tecidos biologicamente complexos, formados por diferentes tipos celulares que interagem entre si por meio de relações heterotípicas. Sua principal característica é a capacidade de sustentar uma proliferação celular contínua e descontrolada. Em condições fisiológicas, os tecidos normais regulam cuidadosamente a produção e a liberação de sinais que estimulam a multiplicação celular (sinais mitogênicos), que controlam a entrada e a progressão das células no ciclo celular, assegurando, assim, a homeostase tecidual, bem como a preservação de sua estrutura e função. No entanto, nas neoplasias, esse sistema de regulação é comprometido: as células cancerígenas passam a emitir ou responder de forma anômala a esses sinais, adquirindo autonomia proliferativa e rompendo os mecanismos de controle que limitam o crescimento celular (Hanahan & Weinberg, 2000).

Ao longo de vinte e dois anos, Hanahan & Weinberg estudaram as características do cancro, como capacidades funcionais, características habilitadoras e características emergentes e publicaram entre 2000 e 2022 estudos que sistematizam essas características (**Quadro 1**) (Hanahan & Weinberg, 2011, 2022).

Quadro 1. Características do cancro por Hanahan e Weinberg.

Categoria	Característica	Descrição
Capacidades Funcionais Adquiridas	Sinalização proliferativa sustentada	Ativação constante de sinais que fazem as células crescerem e se multiplicarem.
	Evasão de supressores de crescimento	Bloqueio ou falha dos genes que normalmente impedem o crescimento excessivo das células.
	Resistência à apoptose	Capacidade de evitar os mecanismos de morte celular programada, permitindo a sobrevivência das células tumorais.
	Potencial replicativo ilimitado	Habilidade de realizar divisões celulares indefinidas, frequentemente associada à ativação da enzima telomerase que protege os cromossomos.
	Indução de angiogênese	Estímulo à formação de novos vasos sanguíneos, garantindo aporte de oxigênio e nutrientes ao tumor.
	Ativação da invasão e metástase	Capacidade de infiltrar tecidos vizinhos e disseminar-se para órgãos distantes.
	Evasão da resposta imune	Mecanismos que permitem escapar da detecção e destruição por células do sistema imunológico.
	Inflamação promotora de tumor	Presença de um ambiente inflamatório crônico que favorece a sobrevivência e proliferação das células tumorais.
Características Emergentes	Desregulação do metabolismo energético	Alterações metabólicas, como o efeito Warburg, que favorecem a

		produção de energia para sustentar a proliferação celular.
	Plasticidade celular	Capacidade das células tumorais de adaptar-se a diferentes estados funcionais e fenotípicos.
	Diferenciação e transdiferenciação	Aquisição de características de células-tronco ou conversão para outros tipos celulares, contribuindo para a heterogeneidade tumoral.
Características Habilitadoras	Instabilidade genômica e mutações	Acúmulo de alterações genéticas que conferem variabilidade e favorecem a adaptação tumoral ao ambiente.
	Desregulação epigenética	Mudanças químicas que alteram a forma como os genes são expressos, contribuindo para o crescimento do cancro.
	Componentes não celulares do microambiente tumoral	Participação do estroma tumoral (matriz extracelular, fibroblastos, células imunes) no suporte à sobrevivência e expansão das células cancerosas.

Adenocarcinoma gástrico e da junção gastroesofágica.

O adenocarcinoma do esôfago é um tipo de cancro que se origina nas células glandulares da mucosa esofágica, frequentemente na porção inferior do esôfago ou na junção gastroesofágica (AJG). Este tipo histológico, assim como o gástrico está mais associado a fatores como refluxo gastroesofágico crônico, esôfago de Barrett e obesidade (Liu et al., 2023). Bem como o tabagismo, consumo de dietas ricas em nitratos e nitritos, predisposição genética, idade avançada, gênero e infecção por H. Pylori, sendo esta última considerada a causa principal do adenocarcinoma gástrico (Machlowska et al., 2020). É mais prevalente em homens brancos, especialmente na faixa etária entre 50 e 70 anos, em países ocidentais (Rustgi & El-Serag, 2014).

O diagnóstico do cancro gástrico é feito por meio de análise histológica após biópsia realizada por endoscopia. Para o estadiamento, utilizam-se exames como tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia endoscópica, PET scan e laparoscopia. Trata-se de uma enfermidade com grande variabilidade molecular e fenotípica. Nos casos iniciais, o tratamento principal consiste na ressecção endoscópica. Quando o tumor ainda é precoce, mas não passível de remoção por métodos endoscópicos, a cirurgia se torna a opção terapêutica indicada (Smyth, et al., 2020).

Os tumores da AJG, representam uma categoria específica de neoplasias que se desenvolvem na região onde o esôfago encontra o estômago. A definição precisa desses tumores é fundamental para orientar tanto a classificação quanto o manejo clínico e cirúrgico, uma vez que essa área anatômica apresenta características particulares e desafios próprios no diagnóstico e tratamento. Segundo a classificação amplamente aceita, os tumores AJG são aqueles cujo centro está localizado até 5 centímetros acima ou abaixo da cárdia anatômica, região de transição entre o esôfago e o estômago. Essa delimitação permite padronizar os critérios para diagnóstico, estadiamento e escolha do tratamento mais adequado, diferenciando-os de tumores estritamente esofágicos ou gástricos, que podem ter comportamentos biológicos e prognósticos distintos (Siewert et al., 2000).

O tratamento cirúrgico é amplamente guiado pela classificação de Siewert, que categoriza os tumores com base na localização de seu epicentro em relação à junção esofagogástrica. Essa classificação é fundamental para determinar a abordagem cirúrgica mais adequada para cada tipo de tumor. A classificação de Siewert divide os adenocarcinomas da junção gastroesofágica em três tipos. Tipo I: Tumores cujo epicentro está localizado entre 1 e 5 cm acima da junção esofagogástrica, geralmente associados ao esôfago distal. Tipo II: Tumores com epicentro situado entre 1 cm acima e 2 cm abaixo da junção esofagogástrica, considerados verdadeiros carcinomas da junção. Tipo III: Tumores cujo epicentro está entre 2 e 5 cm abaixo da junção esofagogástrica, envolvendo principalmente o estômago proximal. Essa classificação foi proposta por Siewert e Stein em 1996 e tem sido amplamente utilizada para orientar o tratamento cirúrgico desses tumores (Siewert & Stein, 1996).

Um tratamento debatido e utilizado para o AJG é o regime FLOT, que consiste em fluorouracil, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel, considerado uma das abordagens terapêuticas mais eficazes para o tratamento perioperatório de pacientes com esse tipo de adenocarcinoma localmente avançado e ressecável. É administrado em quatro ciclos antes da

cirurgia (neoadjuvante) e quatro ciclos após a cirurgia (adjuvante), totalizando oito ciclos. O ensaio conduzido por Al-Batran e colaboradores demonstrou que o regime perioperatório FLOT apresenta superioridade relativamente ao tratamento padrão prévio ECF/ECX (epirrubicina, cisplatina e fluorouracilo ou capecitabina), evidenciada por melhorias significativas na sobrevida global e na taxa de resposta patológica. Estes resultados suportaram a adoção do FLOT como novo padrão terapêutico em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado e ressecável (Al-Batran et al., 2019).

Epidemiologia

O adenocarcinoma gástrico e da junção gastroesofágica continua sendo uma das principais causas de mortalidade por cancro em todo o mundo, apesar da sua incidência global estar diminuindo em algumas regiões. A apresentação clínica desses tumores geralmente ocorre em estágios avançados, o que limita as opções terapêuticas curativas para muitos pacientes (Swisher et al., 2000).

A incidência de cancro no mundo em 2022, segundo a OMS, representa 19.976.499 pessoas de ambos os sexos, tendo a prevalência em cinco anos de 53.504.187 casos. Nesse contexto, o cancro de estomago está em quinto lugar com 968.784 pessoas de incidência e 1.626.443 casos de prevalência em cinco anos, já o de esófago em décimo primeiro com incidência de 511.054 pessoas e prevalência de 717.169 casos. Em Portugal a incidência de cancro é de 69.567 pessoas, com a prevalência em cinco anos de 203.570 casos. No país, o cancro de estomago representa o quinto lugar com 3.668 pessoas e prevalência de 4.821 casos de esófago em vigésimo lugar com incidência de 687 pessoas e prevalência de em cinco anos 961 casos (Ferlay et al., 2024).

Pré-habilitação

Com esse cenário é fundamental alternativas que auxilie tanto no tratamento, quanto na sobrevida dos pacientes oncológicos. Dessa forma é possível incluir a pré-habilitação como uma extensão ao tratamento, visto que é definida como o processo de ampliação da capacidade funcional e psicológica do paciente para diminuir os potenciais efeitos deletérios de um estressor significativo, que é o próprio procedimento cirúrgico (Carli, & Zavorsky, 2005).

Também denominada fase pré-operatória, a última década tem sido marcada por uma crescente compreensão de que o êxito de uma intervenção cirúrgica não se restringe ao ato operatório em si, mas está intimamente relacionado à capacidade do paciente de recuperar-se

física e psicologicamente. A pré-habilitação tem se consolidado como uma abordagem complementar dentro da linha de cuidado em oncologia, com o propósito de reduzir ou evitar os efeitos colaterais dos tratamentos, favorecer a iniciação e a continuidade das terapias de carácter curativo, bem como contribuir para a elevação da qualidade de vida dos pacientes (Scheede-Bergdahl et al., 2019).

Indivíduos submetidos a cirurgias abdominais de grande porte, particularmente em decorrência de neoplasias do trato gastrointestinal, ginecológicas, hepatobiliares ou pancreáticas, apresentam potencial considerável de benefício com a implementação da pré-habilitação. Nesses casos, a atenção deve ser direcionada especialmente a condições como caquexia, miopenia e sarcopenia, as quais estão fortemente associadas a desfechos pós-operatórios desfavoráveis em longo prazo (Ryan et al., 2016).

A cirurgia gastroesofágica ainda está associada a efeitos adversos de curto e longo prazo, incluindo altas taxas de complicações pós-operatórias e mortalidade, diminuição da força muscular e aptidão cardiorrespiratória, fadiga, depressão, sofrimento emocional, ansiedade e baixa qualidade de vida (Jack et al., 2014; Elliott et al., 2017).

Mais recentemente, Barberan-Garcia et al. (2018) demonstraram que a pré-habilitação personalizada reduziu o número de pacientes com complicação pós-operatória em 51%, avaliando pacientes de alto risco submetidos à cirurgia abdominal maior eletiva. Essas cirurgias maiores induzem resposta inflamatória sistêmica aumentada que promove perda de massa muscular magra, desequilíbrio homeostático e diminuição da capacidade aeróbica (Gonçalves, & Groth, 2019).

Alguns estudos abordam que pré-habilitação pode reduzir o tempo de internação e possivelmente fornecer benefícios físicos pós-operatórios (Santa Mina et al., 2014). Há um debate na literatura vigente sobre os aspetos modificáveis do paciente, como sarcopenia, estado psicológico e desnutrição (List et al., 2023). Da mesma forma que, demonstram que ao otimizar a capacidade funcional pré-tratamento, essa abordagem contribui para a redução de sintomas frequentemente relatados por pacientes com cancro esofagogástrico, promovendo maior autonomia e qualidade de vida (Minnella et al., 2028; Chen et al., 2024).

Vários sintomas são relatados pelos pacientes com cancro esofágico e gástrico. São sobrecarregados por sintomas e problemas específicos da doença e relacionados ao tratamento, incluindo disfagia, fadiga, dor, perda de peso, hábitos intestinais alterados e sofrimento psicológico (Dalhammar et al., 2022; Malmström et al., 2013; Bergquist et al., 2007; Blazeby

et al., 2000). A fadiga e a dor relacionadas ao cancro são frequentemente experimentadas simultaneamente e geralmente classificadas pelos pacientes como os sintomas mais penosos. Estão entre os sintomas mais prevalentes e angustiantes relatados por pacientes com cancro, impactando significativamente sua qualidade de vida e seu estado funcional (Miaskowski et al., 2006; Wang, 2008).

Dor e Fadiga

A fadiga relacionada ao cancro é reconhecida como o efeito adverso mais prevalente durante o tratamento oncológico, com índices de incidência variando entre 60% e 96% entre pacientes em terapia ativa (Stone et al., 2000). Nesse contexto, o exercício físico tem se mostrado uma intervenção eficaz para atenuar esse sintoma, promovendo melhorias significativas na funcionalidade e bem-estar. Além disso, evidências provenientes de estudos observacionais apontam que a prática regular de atividade física após o diagnóstico oncológico pode estar associada à redução do risco de recorrência tumoral e à diminuição da mortalidade específica por cancro (Brown & Ligibel, 2017). A National Comprehensive Cancer Network (2025) conceitua a fadiga como “uma sensação subjetiva, angustiante e persistente de cansaço físico, emocional e/ou cognitivo ou exaustão relacionado ao cancro ou tratamento do cancro, que não é proporcional à atividade recente e que interfere no funcionamento diário normal”.

Em um estudo qualitativo conduzido por Sowell et al. (2025), todos os pacientes (100%) relataram fadiga, atribuída principalmente ao tratamento. Além disso, 45% associaram a fadiga à própria doença, e uma parcela menor relacionou-a à cirurgia. A fadiga foi descrita como constante e diferente do cansaço habitual, afetando as atividades diárias. Por exemplo, um paciente comentou: "No pior momento, simplesmente não saio da cama por mais de 30 horas. Eu apenas durmo a maior parte do tempo, e é isso."

Conforme Schmidt et al., (2010), a dor é um dos sintomas mais prevalentes e debilitantes experimentados por pacientes em tratamento oncológico. Ela pode surgir como consequência direta do tumor (dor nociceptiva) por compressão de estruturas nervosas ou por infiltração tumoral, bem como resultar dos próprios tratamentos oncológicos (Treede et al., 2019). A dor oncológica tem impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, interferindo no sono, no apetite, no humor e na capacidade funcional. Este estudo destaca que dor oncológica continua a ser um problema, que a dor oncológica está longe de ser tratada de forma ideal e deve ser incluída na perspectiva global do diagnóstico e tratamento e levada a sério a todos os níveis da sociedade, desde o governo aos clínicos (Breivik et al., 2009).

Um estudo conduzido por Butt et al (2008), investigou os sintomas mais relevantes para pacientes com cancro avançado que receberam quimioterapia. Os resultados indicaram que a fadiga foi consistentemente classificada como o sintoma mais importante por pacientes de diversos tipos de cancro, incluindo cancro de mama, colorretal, ovário e próstata. A fadiga também foi associada a dificuldades nas atividades diárias e à redução da qualidade de vida. O que corrobora com a análise de dados com pacientes de cancro avançado de esôfago, junção gastroesofágica e estômago revelou que a dor, para além da fadiga estavam entre os sintomas mais comuns e severos relatados antes e durante a terapia (Dalhammar et al., 2022).

Outro estudo avaliou a associação entre fadiga, dor e a diminuição da atividade física em pacientes com cancro. O que resultou foi que pacientes que relataram fadiga e dor tinham maior probabilidade de reduzir seus níveis de atividade física após o diagnóstico, o que pode impactar negativamente sua qualidade de vida (Mao et al., 2018).

Exercício Físico

O papel do exercício físico na pré-habilitação vem através do exercício de força, que é eficaz para melhorar a força muscular, reduzir a fadiga e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos; no exercício aeróbico, na melhoria da capacidade cardiorrespiratória e redução da fadiga, bem como auxiliar no quadro de depressão e no humor; e treinamento dos músculos inspiratórios, que é uma intervenção não farmacológica que visa melhorar a força muscular respiratória e a função pulmonar em pacientes com cancro (Lee, 2022; Mishra et al., 2012; Craft et al., 2012).

O treinamento de força contribui para o aumento da massa muscular e da força funcional, combatendo a sarcopenia induzida pelo cancro e seus tratamentos. Esse tipo de exercício estimula a síntese proteica muscular por meio da ativação da via mTORC1. Além disso, o treinamento de força pode modular a inflamação sistêmica, reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α , aumentam a sensibilidade dos nociceptores (terminações nervosas da dor) e promovem a sensibilização central, um processo em que o sistema nervoso central amplifica sinais de dor. Isso faz com que os pacientes sintam dor mesmo com estímulos leves ou sem estímulo algum (Serra et al., 2018).

TNF- α e IL-6 aumentam a sensibilidade dos nociceptores (terminações nervosas da dor) e promovem a sensibilização central, um processo em que o sistema nervoso central amplifica sinais de dor. Isso faz com que os pacientes sintam dor mesmo com estímulos leves ou sem estímulo algum. O exercício — especialmente o treinamento de força e aeróbico — reduz os

níveis circulantes de IL-6 e TNF- α ao promover um ambiente anti-inflamatório através da liberação de miocinas (citocinas produzidas pelo músculo em atividade), como a IL-10 e IL-1, que antagonizam as ações das citocinas inflamatórias.

Por isso, o exercício tem papel terapêutico tanto na dor quanto na fadiga em pacientes com cancro, ajudando a modular processos inflamatórios que perpetuam esses sintomas. Os exercícios aeróbicos, por sua vez, melhoram a capacidade cardiorrespiratória e a eficiência metabólica, aumentando a oxigenação tecidual e a tolerância ao esforço. Esses efeitos contribuem para a redução da fadiga e da dor, além de melhorarem a qualidade de vida dos pacientes. Estudos indicam que programas de exercícios aeróbicos são eficazes na diminuição da intensidade da dor e na melhoria da função física em pacientes oncológicos (Chen et al., 2023).

O treinamento dos músculos inspiratórios (IMT) tem se mostrado eficaz na melhoria da força muscular respiratória e na redução da dispneia, sintomas frequentemente associados à fadiga e à dor em pacientes com cancro. Ao melhorar a função pulmonar, o IMT contribui para a redução da percepção de esforço durante as atividades diárias, aliviando a fadiga e a dor associadas (Do et al., 2023). Essas evidências sugerem que a incorporação de exercícios físicos, incluindo treinamento resistido, aeróbico e dos músculos inspiratórios, pode ser benéfica para pacientes com cancro gástrico e da junção gastroesofágica, melhorando a força muscular, a função respiratória e a qualidade de vida. O PROTECT é um programa de pré-habilitação realizado no interior do Instituto Português de Oncologia (IPO). Esse programa visa a otimização clínica dos doentes e promover opções terapêuticas seguras e eficazes, explorando as potencialidades da pré-habilitação, envolvendo exercício físico, consulta nutricional e acompanhamento da qualidade de vida. Apesar dos achados relatados acerca da pré-habilitação, não há estudos que investigaram seus efeitos nos escores de dor e fadiga para essa população.

Objetivo

O presente estudo teve como objetivo analisar o comportamento dos sintomas de dor e fadiga em doentes com adenocarcinoma gástrico ou junção gastroesofágica (AJG) localmente avançado e potencialmente ressecável, submetidos a quimioterapia perioperatória com regime FLOT submetidos à intervenção de pré-habilitação com exercícios estruturado e não estruturado no âmbito do projeto PROTECT – IPO. A investigação busca compreender a evolução desses sintomas ao longo do protocolo, com o intuito de identificar os efeitos da intervenção sobre a experiência sintomática dos pacientes e contribuir para a otimização de estratégias integradas de cuidado pré-operatório em oncologia.

Metodologia

Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, unicêntrico, com alocação paralela (1:1), cujo objetivo primário foi comparar o impacto de um programa estruturado versus não estruturado de pré-habilitação na redução das complicações cirúrgicas em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (GEJ) localmente avançado e potencialmente ressecável. Entre os objetivos secundários, incluiu-se a avaliação dos efeitos da pré-habilitação nos escores de dor e fadiga em diferentes momentos do percurso terapêutico, sendo este o foco específico do presente trabalho. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do IPO-Porto (CES 145/020).

Participantes

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes que cumpriam com os seguintes critérios:

- Idade igual ou superior a 18 anos e alfabetizados em língua portuguesa;
- Diagnóstico confirmado de adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica localmente avançado, potencialmente ressecável, e indicação de quimioterapia perioperatória segundo o regime FLOT (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina e docetaxel);
- Adicionalmente, os participantes deveriam apresentar condições físicas adequadas para a prática de exercício físico;
- Aceitar ser monitorados conforme os procedimentos do estudo;

- Não estar vinculados a outros ensaios clínicos experimentais no período;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram excluídos os pacientes que:

- Apresentaram histórico de tratamento para outro tipo de cancro nos últimos cinco anos;
- Incapacidade legal (ex.: privação de liberdade ou sob tutela);
- E aqueles com distúrbios cognitivos ou psiquiátricos graves que inviabilizassem a participação plena no protocolo.

Contraindicações para a prática de exercício físico:

Sinais e sintomas

- Dor torácica em repouso; Dispneia em repouso; Saturação periférica de O₂ <90% em repouso.

Patologia cardíaca

- Angina instável; Enfarte agudo do miocárdio < 30 dias; Paragem cardíaca primária; Estenose mitral/aórtica moderada ou valvulopatia grave/sintomática; Insuficiência cardíaca descompensada ou NYHA III-IV; Arritmias não controladas, de novo ou taquicardia sinusal >120 bpm; Bloqueio auriculo-ventricular grau 2 tipo II ou grau 3; Cardiomiopatia hipertrófica; Cardiopatia congénita ou sintomática; Miocardite, endocardite e/ou pericardite ou derrame pericárdico maligno recente; Doença arterial coronária, doença valvular ou cardiomiopatia com alteração em prova de esforço (Capacidade funcional <6METS; Angina ou depressão isquémica com de ST apara esforços <6METS; Queda da TA com o esforço para valores abaixo do repouso; Taquicardia ventricular não-mantida com esforço).

Patologia vascular

- TEP, TVP ou tromboflebite <30 dias; Hipertensão arterial sistémica não controlada (PAS >160 ou PAD >90 mmHg); Hipotensão postural sintomática (queda TAS >20mmHg associada a sintomas); Dissecção da aorta.

Patologia Respiratória

- Prova de função respiratória com FEV ou CVF <50%

Alterações analíticas

- Neutropenia <500 ; Trombocitopenia <20000 ; Anemia Hb <8 ; Na^+ <130 ou >145 ; K^+ $<3,5$ ou $>5,5$; Hipercalecemia

Outras condições:

- Outros quadros de emergência em oncologia, (ex: síndrome hiperviscosidade, síndrome lise tumoral, síndrome veia cava, síndrome compressão medular, hemoptise, obstrução da via aérea, hipertensão intracraniana, obstrução gastrointestinal, tiflíte-enterocolite neutropénica, retite actínica hemorrágica, cistite hemorrágica, uropatia obstrutiva); Quadros clínicos descompensados; Patologia que possa agravar com exercício físico (ex: infecção, insuficiência renal, tireotoxicose); Retinopatia; Patologia osteoarticular ou neurológica limitante da prática de exercício físico.

Randomização e alocação

A randomização foi realizada de forma simples, com razão de alocação 1:1, por meio de tabela de números aleatórios gerada por computador. A distribuição dos participantes foi realizada de maneira sigilosa, com ocultação da alocação até o momento da inclusão no estudo. O fluxograma do estudo encontra-se resumido na Figura 1.

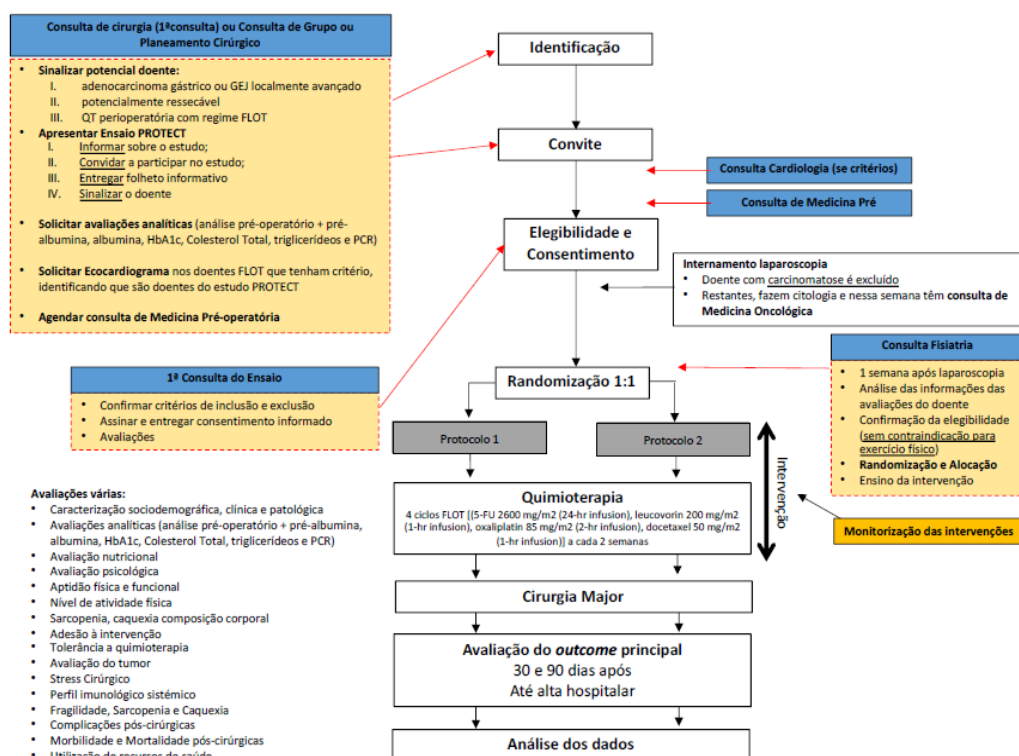


Figura 1. Fluxograma do estudo

Intervenções

Os participantes foram distribuídos em dois grupos: Protocolo 1 (Grupo Intervenção Não Estruturada) e Protocolo 2 (Grupo Intervenção Estruturada). No Grupo Intervenção Não Estruturada, os participantes foram submetidos ao tratamento padrão composto por acompanhamento médico especializado, suporte nutricional e psicológico, e, como aditivo, receberam orientações gerais escritas de atividade física baseadas nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020). Sumariamente:

- Deve realizar **pelo menos 150 minutos de atividade física aeróbia de intensidade moderada, ao longo da semana.**
- Deve realizar **atividades de fortalecimento muscular de intensidade moderada, que envolvam os principais grupos musculares, pelo menos dois dias por semana.**
- Se não for contraindicado, podem aumentar a atividade física aeróbia de intensidade moderada para além de 300 minutos.
- Deve **limitar o tempo em comportamento sedentário.**

Quanto ao Grupo Intervenção Estruturada, os participantes receberam o mesmo tratamento padrão descrito no Protocolo 1, acrescido de um programa estruturado de exercício físico domiciliar. Este protocolo incluiu exercício aeróbio (Quadro 2), exercícios resistidos (Quadro 3 e 4) para grandes grupos musculares e treinamento dos músculos inspiratórios (Quadro 5), com acompanhamento semanal por equipe multiprofissional. O programa foi desenvolvido com base em diretrizes internacionais de exercício oncológico (Schmitz et al., 2019)

Quadro 2. Protocolo de Treinamento Aeróbio.

Periodização	Frequência	Intensidade	Duração	Tipo	Modo
	3x semana	12-13 Escala de Borg	30 min	caminhada, jogging, corrida, natação, bicicleta	contínuo ou intervalado

Observação	se estiver bem/recuperado e estiver motivado, também poderá caminhar nos restantes dias	“zona alvo”; poderão ter que iniciar com intensidade baixa e só depois evoluir para intensidade moderada	se descondicionado, fragmentar em períodos > 10 min realizados ao longo do dia		
-------------------	---	--	--	--	--

Quadro 3. Protocolo do Treinamento Resistido

Nº de exercícios		Frequência	Duração
8-10		3x semana (dias não consecutivos)	Exemplo de progressão, assumindo que o doente reporta fadiga após tratamento e recupera ao fim de uma semana.
Intensidade			
Nível	Inicial	Intermédio	Avançado
	1ª + 2ª semana sem elástico; >3ª semana com elástico amarelo; Nos exercícios que não requerem elástico, progredir a complexidade/dificuldade do exercício.	1ª semana sem elástico; 2ª semana elástico amarelo; Se posteriormente necessidade de progredir, usar elástico vermelho Nos exercícios que não requerem elástico, progredir a complexidade/dificuldade do exercício	1ª + 2ª semana elástico amarelo; >3ª semana elástico vermelho; Se posteriormente necessidade de progredir, usar elástico verde Nos exercícios que não requerem elástico, progredir a complexidade/dificuldade do exercício

	Velocidade de execução baixa-moderada (2seg fase concêntrica + 2-4seg fase excêntrica)
--	--

Quadro 4. Progressão hipotética do protocolo de treinamento resistido.

Semana	Cronograma			
0	Avaliação 1 para caracterização basal e definição dos níveis			
Nível				
	Inicial (Frágil)	Intermédio (Pré-Frágil)	Avançado (Robusto)	
1	1 x 8-10	1 x 10-12	2 x 8-10	
2	1 x 10-12	2 x 8-10	2 x 10-12	
3	2 x 8-10	2 x 10-12	2 x 12-15	
4	2 x 10-12	2 x 12-15	3 x 10-12	1º ciclo
5	2 x 8-10	2 x 10-12	2 x 12-15	FLOT
6	2 x 10-12	2 x 12-15	3 x 10-12	2º ciclo
7	2 x 8-10	2 x 10-12	2 x 12-15	FLOT
8	2 x 10-12	2 x 12-15	3 x 10-12	3º ciclo
9	2 x 8-10	2 x 10-12	2 x 12-15	FLOT
10	2 x 10-12	2 x 12-15	3 x 10-12	4º ciclo
11	2 x 8-10	2 x 10-12	2 x 12-15	FLOT
12	2 x 10-12	2 x 12-15	3 x 10-12	
Avaliação 2 (após QT) + ajuste da prescrição para realização de exercício até à cirurgia (se aplicável)				

13	2 x 10-12	2 x 12-15	3 x 10-12	Periodo pós-QT
14	3 x 8-10	3 x 8-10	3 x 12-15	
15	3 x 10-12	3 x 10-12	3 x 12-15	
Avaliação 3 (pré-cirúrgica)				
Avaliação 4 (Após 90 dias o último tratamento)				

O programa de treino de força foi organizado com períodos de repouso entre séries e alternância entre exercícios de membros inferiores e superiores, favorecendo a recuperação e diminuindo a fadiga localizada. Foi dada a indicação que a respiração deve ser controlada, evitando a manobra de Valsalva. A progressão seguiu o aumento do volume, primeiro pelo acréscimo de repetições e depois de séries. Quando o volume máximo foi atingido, a evolução ocorreu pelo aumento da intensidade, seja por bandas elásticas de maior resistência ou pela complexificação dos exercícios. Se necessário regredir, retornou-se ao patamar da semana anterior ou a níveis mais básicos.

A seleção de exercícios contemplou os principais grupos musculares. Nos membros superiores, foram sugeridas flexões de cotovelo em apoio, exercícios com bandas elásticas para bíceps, tríceps, ombros e remadas. Para o tronco, utilizaram-se flexões em decúbito ventral e flexões de quadril inclinadas. Nos membros inferiores, aplicaram-se variações de agachamento, flexão de quadril e de joelho com ou sem bandas elásticas.

A sessão encerrava com alongamentos estáticos dirigidos ao pescoço, ombros, tronco e membros inferiores, visando manutenção da mobilidade articular e favorecendo a recuperação pós-esforço.

Quadro 5. Protocolo de Treino dos Músculos Inspiratórios

Frequência	Intensidade	Duração	Modo
3x semana (nos dias em que não faz o treino combinado); Se bem condicionado, escalar o nº de dias/semana (até 7x/semana)	Iniciar a 30% da P _I max, escalar 5% do nível prévio se tolerado	3x dia 2 ciclos x 2 min de IMT Descanso de 1 min entre ciclos; Se bem condicionado, realizar os 6 ciclos consecutivos;	Intervalado (repouso de 1 min entre ciclos)

Desfechos e instrumentos de avaliação

Os desfechos para o presente estudo foram os escores de dor e fadiga, avaliados por meio do questionário EORTC QLQ-C30, versão em português, em momentos distintos ao longo do tratamento, seguindo marcos clínicos pré-definidos, sendo eles a pré-quimioterapia (AV1), pré-operatório (AV2) e pós-operatório (AV3), e os escores foram calculados conforme orientações específicas de cada instrumento. O QLQ-C30 demonstra boas evidências de validade de conteúdo para a avaliação da saúde funcional, carga de sintomas e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com cancro localizado a avançado (Cocks et al., 2023). O preenchimento do questionário foi realizado no setor da Qualidade de Vida do IPO em encontros presenciais nos mesmos dias das avaliações físicas.

Procedimentos de coleta de dados

As variáveis sociodemográficas, clínicas e patológicas, incluindo sexo, idade, nível educacional, estatura, peso, índice de massa corporal, estado nutricional, estadiamento clínico do tumor, comorbidades relevantes e ocorrência de toxicidade hematológica, foram obtidas através da consulta ao portal eletrônico do doente, considerado a principal fonte institucional de registo clínico. Esta plataforma permitiu a recolha sistematizada e padronizada da informação, garantindo a consistência dos dados e a rastreabilidade das fontes utilizadas para a caracterização da amostra.

Análise estatística

Os dados foram organizados em planilhas do Microsoft Excel e posteriormente exportados para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 29.0, para

Windows. A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, enquanto a homogeneidade das variâncias foi testada por Levene.

As comparações entre grupos foram realizadas por meio da análise de variância (One-Way ANOVA) para variáveis com distribuição normal, e pelo teste de Kruskal-Wallis para variáveis não paramétricas. O teste exato de Fisher-Feeman-Halton foi utilizado para variáveis categóricas. Para análise Intra grupos ao longo do tempo (avaliações longitudinais), foi empregue o teste de Friedman, com post hoc corrigido por Bonferroni.

As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (em caso de distribuição normal) ou mediana [mínimo-máximo] (em caso de distribuição assimétrica). As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Aspecto éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição coordenadora e pelas instituições participantes, conforme a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de sua inclusão no estudo.

Resultados

Foram identificados 191 pacientes. Após triagem, 112 indivíduos foram considerados elegíveis, sendo 56 alocados para o Protocolo 1 (Grupo Intervenção Não Estruturada) e 56 para o Protocolo 2 (Grupo Intervenção Estruturada). Ao final do acompanhamento, 51 participantes concluíram o Protocolo 1 e 53 o Protocolo 2. Dentre os 79 excluídos inicialmente, 19 foram excluídos pela medicina física por apresentarem contraindicação para a realização de exercício físico não supervisionado. Contudo, esses doentes aceitaram ser avaliados e acompanhados ao longo do estudo, representando uma aproximação ao que seria o tratamento habitual na instituição (Grupo Naïves). A tabela 1 resume as características gerais dos participantes.

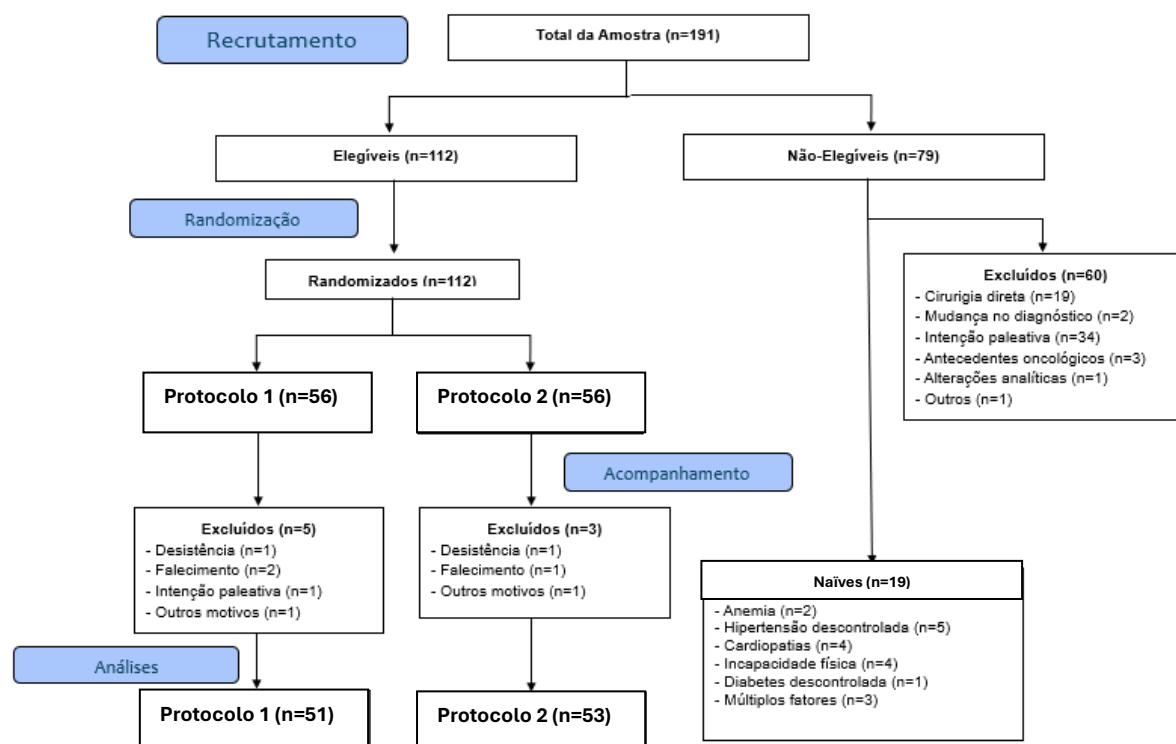


Figura 2. Fluxograma dos participantes

Tabela 1. Características gerais dos participantes nos diferentes grupos de intervenção

	Protocolo 1 (n=53)	Protocolo 2 (n=51)	Naïves (n=19)	p
Sociodemográficos				
Sexo (% Masculino)	75,5	68,6	77,8	0,700
Idade (anos)	63 [35-78]	65 [40-76]	67 [53-75]	0,166
Nível educacional				0,168
(%)				
Ensino básico	52,0	54,9	78,9	
Ensino secundário	34,6	39,2	15,8	
Curso técnico	3,8	0,0	5,3	
Ensino superior	9,6	5,9	0,0	
Estatura (m)	1,65 ± 0,09	1,62 ± 0,09	1,63 ± 0,07	0,467
Peso (kg)	67,2 [47,9-109,7]	70,3 [46,5-114,8]	69,9 [38,0-104,2]	0,372
IMC (kg/m²)	24,3 [18,7-35,4]	27,2 [21,0-43,1] ¶	25,3 [16,5-45,1]	0,027*
Estado nutricional				
PS-SGA (%)				0,327
A – Bem nutrido	68,6	82,0	68,4	

B – Moderadamente desnutrido	27,5	18,0	31,6	
C – Gravemente desnutrido	3,9	0,0	0,0	
Must (%)				0,971
Baixo risco	60,0	56,0	57,8	
Médio risco	26,4	26,0	21,1	
Alto risco	22,6	18,0	21,1	
Estadiamento clínico do tumor				
cT (%)				0,708
T1	2,2	4,5	7,1	
T2	13,3	9,1	21,4	
T2/3	2,2	6,8	0,0	
T3	31,3	40,9	28,6	
T3/4	2,2	0,0	0,0	
T4	44,4	29,5	42,9	
Tx	4,4	9,1	0,0	
cN (%)				0,540
Nx	10,4	4,4	0,0	
N0	8,3	15,6	7,1	
N1	14,6	8,9	0,0	
N2	2,1	4,4	7,1	
+	64,6	66,7	85,7	
cM (%)				0,885
M0	90,9	93,0	92,9	
M1	0,0	2,3	0,0	
Mx	9,1	4,7	7,1	
Comorbilidades relevantes (% Presença)				
Patologia musculo-esquelética	35,8	47,1	57,9	0,224
Patologia metabólica	71,7	84,3	63,2	0,126
Patologia hematológica/bioquímica	30,2	27,5	42,1	0,471
Patologia cardiovascular	54,7	68,6	84,2	0,056
Patologia mental/neuro-degenerativa	17,0	7,8	10,5	0,371
Patologia hepática	22,6	13,7	15,8	0,510
Patologia respiratória	28,3	37,3	21,1	0,407
Patologia genitourinária	26,4	31,4	31,6	0,831
Patologia digestiva	22,6	25,5	31,6	0,725
Outras patologias	20,8	27,5	31,6	0,545
Parâmetros hematológicos				
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	4,92 [1,98-10,82]	4,66 [2,07-9,53]	4,62 [2,58-14,96]	0,854
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	263,0 [145-500]	254,5 [146-498]	252,0 [130-458]	0,684
Hemoglobina (g/dL)	13,31 ± 2,15	13,67 ± 2,09	13,38 ± 2,36	0,694
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	8,03 [3,69-15,55]	8,15 [4,51-13,09]	7,72 [4,37-18,73]	0,964

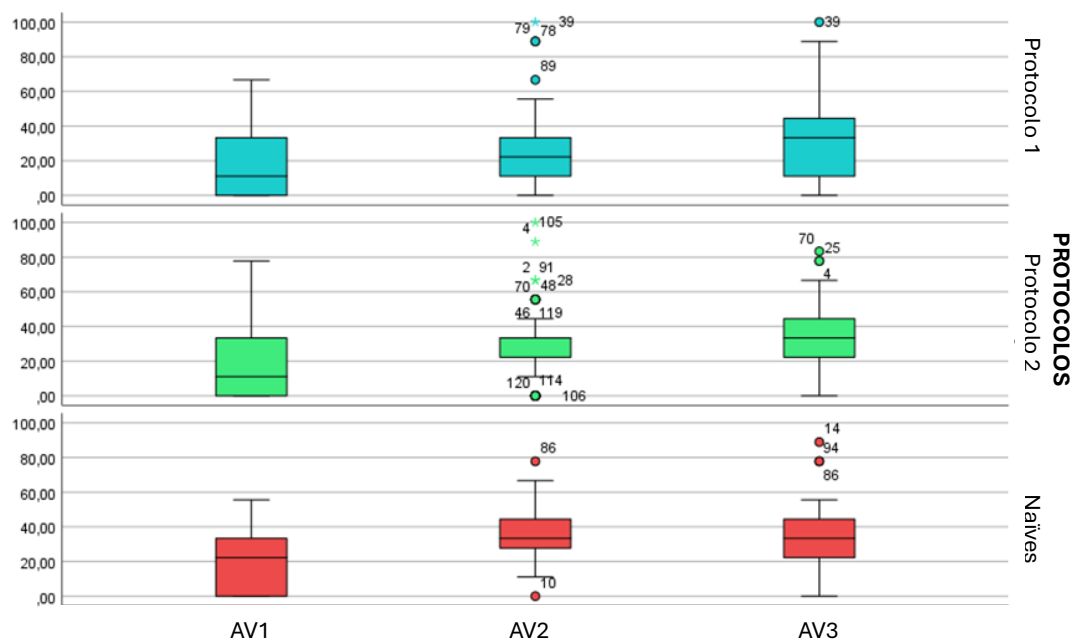
Linfócitos ($\times 10^9/L$)	1,86 [1,04-4,92]	2,13 [1,20-3,76]	2,04 [1,19-2,39]	0,053
--------------------------------	------------------	------------------	------------------	-------

Distribuição de sexo, idade, nível educacional, estatura, peso e IMC, estado nutricional, estadiamento clínico do tumor, comorbidades relevantes e toxicidade entre os grupos Protocolo 1, Protocolo 2 e **Naïves**. *, estatisticamente significante ($p < 0,05$); †, diferença estatisticamente significante em relação ao Protocolo 1 ($p = 0,024$)

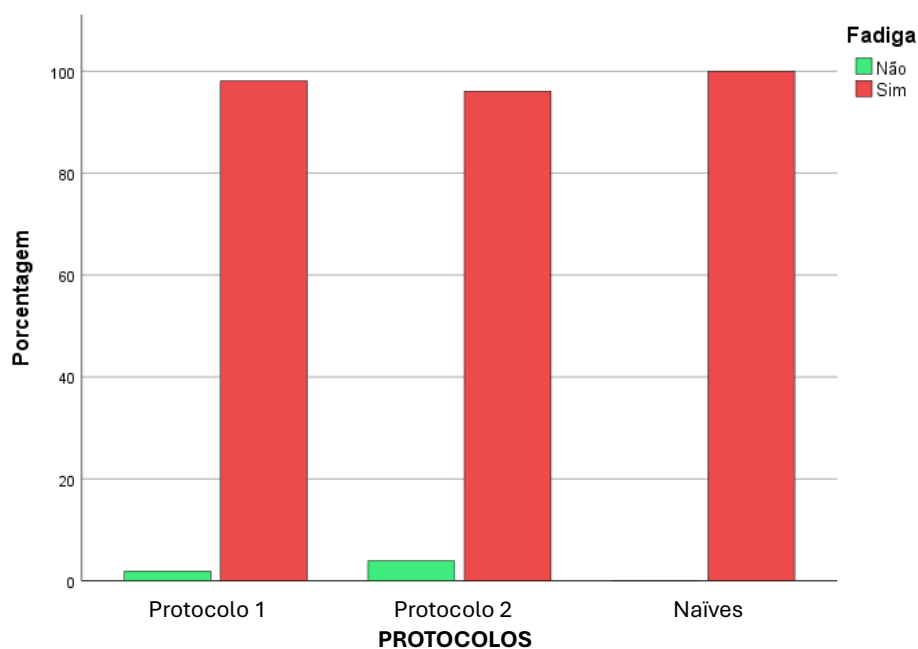
As características basais dos participantes encontram-se sumarizadas na Tabela 1. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que respeita à distribuição por sexo ($p = 0,700$), idade ($p = 0,166$), estatura ($p = 0,467$) e peso corporal ($p = 0,372$). No entanto, verificou-se diferença significativa no índice de massa corporal (IMC) entre os grupos ($p = 0,027$), evidenciada pela análise post hoc, que revelou valores mais elevados no grupo Protocolo 2 em comparação com o grupo Protocolo 1 ($p = 0,024$). Globalmente, os grupos apresentaram distribuição equilibrada das principais variáveis demográficas e antropométricas, com exceção do IMC, o que assegura comparabilidade adequada para a análise dos efeitos das intervenções propostas. Não foram encontrados níveis de toxicidade maiores que o grau 2 para nenhum dos parâmetros hematológicos analisados.

Avaliação do efeito na fadiga

No que se refere à fadiga, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhum dos três momentos avaliativos: AV1 [$H(2) = 0,014$; $p = 0,993$], AV2 [$H(2) = 3,504$; $p = 0,173$] e AV3 [$H(2) = 0,075$; $p = 0,963$]. Contudo, a análise longitudinal revelou um comportamento distinto dentro dos grupos. No grupo Protocolo 1, verificou-se um aumento progressivo e estatisticamente significativo dos escores de fadiga ao longo do tempo [$X^2(2) = 17,539$; $p < 0,001$], com elevação entre AV1 e AV2 ($p = 0,017$) e entre AV1 e AV3 ($p = 0,001$), embora não tenham sido detetadas diferenças entre AV2 e AV3 ($p = 1,000$). De forma semelhante, o grupo Protocolo 2 apresentou incremento significativo dos níveis de fadiga ao longo do tratamento [$X^2(2) = 19,904$; $p < 0,001$], com aumentos entre AV1 e AV2 ($p = 0,001$) e entre AV1 e AV3 ($p = 0,002$), sem diferença estatística entre AV2 e AV3 ($p = 1,000$). Já no grupo Naïves, não se observaram alterações significativas entre os três momentos avaliados [$X^2(2) = 4,448$; $p = 0,108$]. Estes resultados, apresentados no Gráfico 1, sugerem que tanto o grupo Protocolo 1 como o grupo Protocolo 2 apresentaram uma intensificação dos sintomas de fadiga ao longo do tempo.



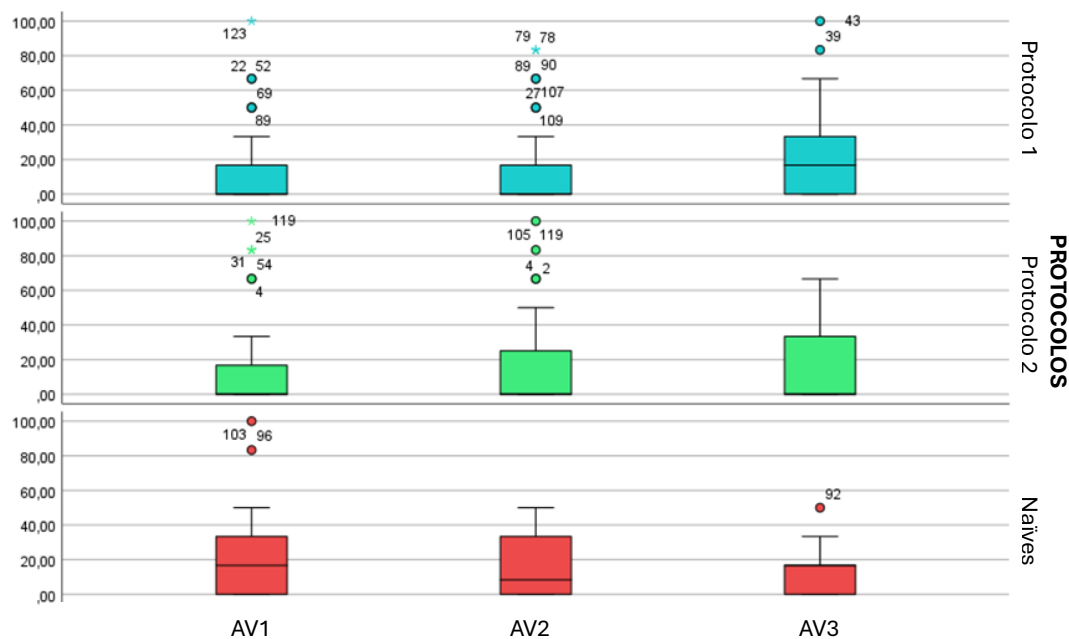
Pontuações nos momentos AV1, AV2 e AV3 para cada grupo de intervenção
Gráfico 1. Evolução da fadiga ao longo do tempo



Percentual de participantes com fadiga em cada grupo
Gráfico 2. Frequência de fadiga por protocolo

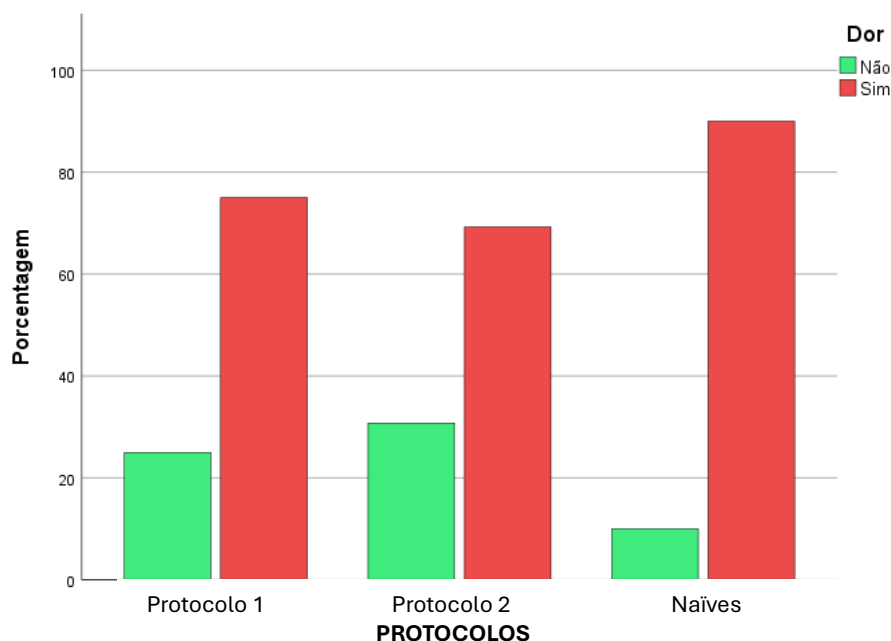
Avaliação do efeito na dor

No que respeita à dor, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos três momentos avaliados: AV1 [H (2) = 0,258; $p = 0,879$], AV2 [H (2) = 0,042; $p = 0,979$] e AV3 [H (2) = 3,408; $p = 0,182$]. A análise longitudinal evidenciou que apenas o grupo Protocolo 1 apresentou variação significativa ao longo do tempo [X^2 (2) = 10,018; $p = 0,007$], com aumento dos escores de dor entre AV1 e AV3 ($p = 0,046$). Não foram observadas diferenças entre AV1 e AV2 ($p = 1,000$) nem entre AV2 e AV3 ($p = 0,330$). Nos grupos Protocolo 2 [X^2 (2) = 0,021; $p = 0,989$] e Naïves [X^2 (2) = 0,619; $p = 0,734$], não se registaram alterações significativas entre os momentos avaliados. Estes achados, representados no Gráfico 3, indicam que a progressão da dor ao longo do tratamento ocorreu apenas no grupo Protocolo 1.



Variação nas pontuações de dor nos três momentos avaliativos, por grupo

Gráfico 3. Evolução da dor ao longo do tempo



Percentual de participantes com dor em cada grupo

Gráfico 4. Frequência de dor por protocolo

As comparações entre as pontuações de fadiga e dor nos três grupos ao longo dos três momentos estão resumidas na Tabela 2. Apesar de variações medianas entre os momentos, nenhuma das comparações intergrupos apresentou diferença estatisticamente significativa.

Tabela 2. Comparação longitudinal das pontuações de fadiga e dor

	Protocolo 1 (n=46)	Protocolo 2 (n=46)	Naïves (n=16)	p
Fadiga				
AV1	11,11 [00,00-66,67]	11,11 [00,00-77,78]	11,11 [00,00-55,56]	0,993
AV2	22,22 [00,00-100,00]	33,33 [00,00-100,00]	33,33 [00,00-77,78]	0,173
AV3	33,33 [00,00-100,00]	33,33 [00,00-83,33]	27,78 [00,00-88,89]	0,963
Dor				
AV1	00,00 [00,00-66,67]	00,00 [00,00-100,00]	00,00 [00,00-83,33]	0,879
AV2	00,00 [00,00-83,33]	00,00 [00,00-100,00]	8,33 [00,00-50,00]	0,979
AV3	16,67 [00,00-100,00]	00,00 [00,00-66,67]	8,33 [00,00-50,00]	0,182

Variação dos escores ao longo dos momentos AV1, AV2 e AV3 nos três grupos de estudo

Na Tabela 3 representa a análise da percentagem de cada sintoma nos grupos. Apesar de não apresentar diferença estatística e todos os grupos apresentarem alta percentagem de relacionada aos sintomas, apenas o grupo Naïves apresentou em sua totalidade a presença do sintoma fadiga.

Tabela 3. Associação entre os grupos de intervenção e a presença dos sintomas

	Protocolo 1 - Intervenção não- estruturada (n=53)	Protocolo 2 - (Intervenção estruturada) (n=51)	Naïves (n=19)	p
Sintoma de Fadiga (%)	98,1	96,1	100	0,768
Sintoma de Dor (%)	79,2	72,5	78,9	0,745
Frequência relativa (%) da fadiga e dor nos três grupos				

Discussão

Os principais achados deste estudo mostraram um aumento progressivo das pontuações de fadiga ao longo do tratamento em todos os grupos avaliados, com maior impacto nos participantes das intervenções de pré-habilitação domiciliária, sejam estruturadas ou não. Esse resultado sugere que programas não supervisionados apresentam eficácia limitada para contrariar os efeitos cumulativos e conhecidos da quimioterapia perioperatória com FLOT. Em relação à dor, apenas o grupo submetido ao protocolo não estruturado revelou incremento significativo ao longo do tempo, enquanto nos demais grupos os valores permaneceram estáveis. Assim, os dados desta investigação indicam que a pré-habilitação não supervisionada, ainda que potencialmente protetora, parece insuficiente para atenuar de forma clinicamente relevante a progressão desses sintomas, destacando a necessidade de abordagens supervisionadas e multimodais em oncologia perioperatória.

O aumento da fadiga observado contrasta com evidências robustas de que o exercício físico supervisionado pode reduzir significativamente este sintoma em pacientes oncológicos em tratamento ativo. Um estudo dinamarquês de Adamsen et al., (2009) com 269 pacientes com cancro, avaliaram o efeito de uma intervenção de exercícios supervisionados multimodais em

grupo, como um complemento ao tratamento convencional, na fadiga (desfecho primário), capacidade física, bem-estar geral, atividade física e qualidade de vida em pacientes com cancro que estavam passando por quimioterapia adjuvante. Utilizaram de treinamento cardiovascular e de resistência de alta intensidade, treinamento de relaxamento e consciência corporal, massagem por nove horas semanais, durante seis semanas. Chegaram ao resultado de que a intervenção reduziu a fadiga, melhorou a vitalidade, a capacidade aeróbica, a força muscular, a atividade física e funcional, o bem-estar emocional, mas não a qualidade de vida. Possivelmente o fato do exercício ser supervisionado e ter maior complexidade da pré-habilitação ocasionou melhores resultados. Da mesma forma, apesar de diagnóstico e tratamento diferente, uma meta-análise em 2015 envolvendo 1 407 pacientes indicou que o exercício físico reduz significativamente a fadiga durante o tratamento ativo de cancro de mama, colón e próstata, com destaque para o treinamento de resistência (Meneses-Echávez et al., 2015). A diferença em relação ao nosso estudo pode ser atribuída à ausência de supervisão e monitoramento próximo, o que reduziu a adesão e o controlo sobre volume e intensidade prescritas. Além disso, efeitos prolongados da própria quimioterapia e possíveis complicações cirúrgicas podem ter sobreposto eventuais benefícios da intervenção, como sugerido por Cheng et al. (2022), que relataram persistência de fadiga até dois anos após esofagectomia.

No que respeita à dor, o aumento observado no grupo sob intervenção não estruturada deve ser interpretado com cautela, uma vez que o resultado sugere piora clínica ao longo do tempo, em contraste com evidências de meta-análises mais amplas. Wang et al. (2025), analisando 41 ensaios clínicos randomizados, mostraram que exercícios de diferentes naturezas (aeróbicos, resistidos e modalidades mente-corpo, como yoga e Pilates) promovem redução significativa da dor oncológica, sobretudo quando combinados em programas abrangentes. Do mesmo modo, Cuthbert et al. (2023), a partir de 76 ensaios, confirmaram efeito benéfico global do exercício sobre dor em pacientes com cancro, ainda que com elevada heterogeneidade e baixo nível de certeza da evidência. A ausência de efeito protetor neste ensaio pode estar relacionada não apenas à falta de supervisão, mas também ao manejo farmacológico eficaz da dor administrado paralelamente, o que pode ter mascarado diferenças relevantes entre grupos, variáveis essas que não foram controladas no presente estudo.

Limitações

Entre as limitações deste estudo, destaca-se o número reduzido de participantes no grupo Naïves, o que pode ter comprometido o poder estatístico para a detecção de diferenças sutis entre grupos. Outro aspeto relevante foi a ausência de supervisão direta do exercício físico, implicando dependência do autorrelato dos participantes e, consequentemente, menor controlo sobre fidelidade, intensidade e adesão ao programa. Adicionalmente, a medicação utilizada para o controlo de sintomas, particularmente analgésicos e fármacos para fadiga, não foi monitorizada sistematicamente, o que constitui um fator de confusão potencial capaz de atenuar ou mascarar os efeitos da pré-habilitação tanto sobre a dor quanto sobre a fadiga. Estas limitações reforçam a necessidade de futuros ensaios clínicos com maior dimensionamento amostral, programas supervisionados (presenciais ou remotos) e monitorização rigorosa da terapêutica farmacológica, de forma a garantir maior precisão e validade interna na avaliação dos efeitos da pré-habilitação em oncologia perioperatória.

Conclusão

Em conjunto, os resultados sugerem que intervenções não supervisionadas de pré-habilitação possuem benefícios limitados na modulação de sintomas críticos como dor e fadiga, contrastando com estudos supervisionados que demonstraram eficácia consistente. Recomenda-se que futuras investigações priorizem protocolos multimodais supervisionados, envolvendo exercício físico, acompanhamento nutricional e suporte psicológico, promovendo uma abordagem mais integrada e personalizada capaz de mitigar os efeitos cumulativos da quimioterapia e otimizar a recuperação cirúrgica.

Referências Bibliográficas

1. Roy, P. S., & Saikia, B. J. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian Journal of Cancer*, 53(3), 441–442. Doi: 10.4103/0019-509X.200658
2. Adamsen, L., Quist, M., Andersen, C., Møller, T., Herrstedt, J., Kronborg, D., Baadsgaard, M. T., Vistisen, K., Midtgaard, J., Christiansen, B., Stage, M., Kronborg, M. T., & Rørth, M. (2009). Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: Randomised controlled trial. *BMJ*, 339, b3410. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3410>
3. Al-Batran, S. E., Homann, N., Pauligk, C., et al. (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 393(10184), 1948–1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
4. Barberan-Garcia, A., Ubré, M., Roca, J., Lacy, A. M., Burgos, F., Risco, R., Momblán, D., Balust, J., Blanco, I., & Martínez-Pallí, G. (2018). Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: A randomized blinded controlled trial. *Annals of Surgery*, 267(1), 50–56. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002293>
5. Bergquist, H., Ruth, M., & Hammerlid, E. (2007). Psychiatric morbidity among patients with cancer of the esophagus or the gastro-esophageal junction: A prospective, longitudinal evaluation. *Diseases of the Esophagus*, 20(6), 523–529. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2007.00741.x>
6. Blazeby, J. M., Farndon, J. R., Donovan, J., & Alderson, D. (2000). A prospective longitudinal study examining the quality of life of patients with esophageal carcinoma. *Cancer*, 88(8), 1781–1787. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000415\)88:8<1781::AID-CNCR4>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000415)88:8<1781::AID-CNCR4>3.0.CO;2-G)
7. Breivik, H., Cherny, N., Collett, B., de Conno, F., Filbet, M., Foubert, A. J., Cohen, R., & Dow, L. (2009). Cancer-related pain: A pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Oncology*, 20(8), 1420–1433. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp001>

8. Brown, J. C., & Ligibel, J. A. (2017). The role of physical activity in oncology care. *JNCI Monographs*, 2017(52), lgx017. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgx017>
9. Butt, Z., Rosenbloom, S. K., Abernethy, A. P., Beaumont, J. L., Paul, D., Hampton, D., Jacobsen, P. B., Syrjala, K. L., Von Roenn, J. H., & Cella, D. (2008). Fatigue is the most important symptom for advanced cancer patients who have had chemotherapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 6(5), 448–455. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2008.0038>
10. Carli, F., & Zavorsky, G. S. (2005). Optimizing functional exercise capacity in the elderly surgical population. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 8(1), 23–32. <https://doi.org/10.1097/00075197-200501000-00005>
11. Chen, J., Hong, C., Chen, R., et al. (2024). Prognostic impact of a 3-week multimodal prehabilitation program on frail elderly patients undergoing elective gastric cancer surgery: A randomized trial. *BMC Gastroenterology*, 24, 403. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03490-7>
12. Chen, X., Li, J., Chen, C., Zhang, Y., Zhang, S., Zhang, Y., Zhou, L., & Hu, X. (2023). Effects of exercise interventions on cancer-related fatigue and quality of life among cancer patients: A meta-analysis. *BMC Nursing*, 22(1), 200. <https://doi.org/10.1186/s12912-023-01363-0>
13. Cheng, Z., Johar, A., Nilsson, M., et al. (2022). Cancer-related fatigue after esophageal cancer surgery: Impact of postoperative complications. *Annals of Surgical Oncology*, 29, 2842–2851. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11049-z>
14. Cocks, K., Wells, J. R., Johnson, C., Schmidt, H., Koller, M., Oerlemans, S., Velikova, G., Pinto, M., Tomaszewski, K. A., Aaronson, N. K., Exall, E., Finbow, C., Fitzsimmons, D., Grant, L., Groenvold, M., Tolley, C., Wheelwright, S., & Bottomley, A. (2023). Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer. *European Journal of Cancer*, 178, 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.10.026>
15. Craft, L. L., Vaniterson, E. H., Helenowski, I. B., Rademaker, A. W., & Courneya, K. S. (2012). Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 21(1), 3–19. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0634>
16. Cuthbert, C., Twomey, R., Bansal, M., Rana, B., Dhruva, T., Livingston, V., Daun, J. T., & Culos-Reed, S. N. (2023). The role of exercise for pain management in adults

- living with and beyond cancer: A systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, 31(5), 254. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07716-4>
17. Dalhammar, K., Kristensson, J., Falkenback, D., et al. (2022). Symptoms, problems and quality of life in patients newly diagnosed with oesophageal and gastric cancer: A comparative study of treatment strategy. *BMC Cancer*, 22, 434. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09536-x>
 18. Dalhammar, K., Kristensson, J., Falkenback, D., Rasmussen B H., & Malmström M. (2022). Symptoms, problems and quality of life in patients newly diagnosed with oesophageal and gastric cancer: A comparative study of treatment strategy. *BMC Cancer*, 22, 434. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09536-x>
 19. Do, J., Lee, S. H., Kim, S. A., Kim, A. H., Gelvosa, M. N., Cheon, H., & Jeon, J. Y. (2023). The effects of inspiratory muscle training with pulmonary rehabilitation on NSCLC patients during radiation therapy: A pilot clinical study. *Thoracic Cancer*, 14(17), 1567–1573. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14899>
 20. Elliott, J. A., Doyle, S. L., Murphy, C. F., King, S., Guinan, E. M., Beddy, P., Ravi, N., & Reynolds, J. V. (2017). Sarcopenia: Prevalence, and impact on operative and oncologic outcomes in the multimodal management of locally advanced esophageal cancer. *Annals of Surgery*, 266(5), 822–830. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002398>
 21. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2024). *Global Cancer Observatory: Cancer today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em <https://gco.iarc.who.int/today>
 22. Gonçalves, C. G., & Groth, A. K. (2019). Pré-habilitação: Como preparar nossos pacientes para cirurgias abdominais eletivas de maior porte? *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*, 46(5), e20192267. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192267>
 23. Hanahan, D. (2022). *Hallmarks of cancer: New dimensions*. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
 24. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
 25. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

26. Jack, S., West, M. A., Raw, D., Marwood, S., Ambler, G., Cope, T. M., Shrotri, M., Sturgess, R. P., Calverley, P. M., Ottensmeier, C. H., & Grocott, M. P. (2014). The effect of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness and survival in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology*, 40(10), 1313–1320. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.010>
27. Lee, J. (2022). The effects of resistance training on muscular strength and hypertrophy in elderly cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science*, 11(2), 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.02.002>
28. List, M. A., Calligas, J. P., Pang, J., Asarkar, A. A., & Nathan, C. O. (2023). Why wait until after surgery? The case for pre-habilitation in head and neck cancer care. *Laryngoscope*, 133(12), 3235–3236. <https://doi.org/10.1002/lary.30827>
29. Liu, C. Q., Ma, Y. L., Qin, Q., Wang, P. H., Luo, Y., Xu, P. F., & Cui, Y. (2023). Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thoracic Cancer*, 14(1), 3–11. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14745>
30. Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., & Sitarz, R. (2020). Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4012. <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>
31. Malmström, M., Ivarsson, B., Johansson, J., & Klefsgård, R. (2013). Long-term experiences after oesophagectomy/gastrectomy for cancer: A focus group study. *International Journal of Nursing Studies*, 50(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2012.08.011>
32. Mao, J. J., Armstrong, K., Bowman, M. A., Xie, S. X., Kadakia, R., Farrar, J. T., & Xie, S. X. (2018). The association between fatigue and pain symptoms and decreased physical activity after cancer. *Supportive Care in Cancer*, 26(4), 1269–1275. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3983-2>
33. Meneses-Echávez, J. F., González-Jiménez, E., Correa-Bautista, J. E., Valle, J. S., & Ramírez-Vélez, R. (2015). Efectividad del ejercicio físico en la fatiga de pacientes con cáncer durante el tratamiento activo: Revisión sistemática y metaanálisis [Effectiveness of physical exercise on fatigue in cancer patients during active treatment: A systematic review and meta-analysis]. *Cadernos de Saúde Pública*, 31(4), 667–681. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00114414>

34. Miaskowski, C., Cooper, B. A., Paul, S. M., Dodd, M., Lee, K., Aouizerat, B. E., West, C., Cho, M., & Bank, A. (2006). Subgroups of patients with cancer with different symptom experiences and quality-of-life outcomes: A cluster analysis. *Oncology Nursing Forum*, 33(5), E79–E89. <https://doi.org/10.1188/06.ONF.E79-E89>
35. Minnella, E. M., Awasthi, R., Loiselle, S. E., Agnihotram, R. V., Ferri, L. E., & Carli, F. (2018). Effect of exercise and nutrition prehabilitation on functional capacity in esophagogastric cancer surgery: A randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, 153(12), 1081–1089. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.1645>
36. Mishra, S. I., Scherer, R. W., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., Topaloglu, O., Gotay, C. C., & Snyder, C. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(8), CD007566. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007566.pub2>
37. National Comprehensive Cancer Network. (2025). *Clinical practice guidelines in oncology: Cancer-related fatigue* (Version 2.2025 – January 14, 2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf
38. Rustgi, A. K., & El-Serag, H. B. (2014). Esophageal carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 371(26), 2499–2509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1314530>
39. Ryan, A. M., Power, D. G., Daly, L., Cushen, S. J., Ní Bhuachalla, É., & Prado, C. M. (2016). Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: The skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proceedings of the Nutrition Society*, 75(2), 199–211. <https://doi.org/10.1017/S002966511500419X>
40. Santa Mina, D., Clarke, H., Ritvo, P., Leung, Y. W., Matthew, A. G., Katz, J., Trachtenberg, J., & Alibhai, S. M. (2014). Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 100(3), 196–207. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2013.08.008>
41. Scheede-Bergdahl, C., Minnella, E. M., & Carli, F. (2019). Multi-modal prehabilitation: Addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia*, 74(Suppl 1), 20–26. <https://doi.org/10.1111/anae.14505>
42. Schmidt, B. L., Hamamoto, D. T., Simone, D. A., & Wilcox, G. L. (2010). Mechanism of cancer pain. *Molecular Interventions*, 10(3), 164–178. <https://doi.org/10.1124/mi.10.3.7>
43. Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvão, D. A., Pinto, B. M., Irwin, M. L., Wolin, K. Y., Segal, R. J., Lucia, A., Schneider, C. M.,

- von Gruenigen, V. E., & Schwartz, A. L. (2019). Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(6), 468–484. <https://doi.org/10.3322/caac.21579>
44. Serra, M. C., Ryan, A. S., Ortmeyer, H. K., Addison, O., & Goldberg, A. P. (2018). Resistance training reduces inflammation and fatigue and improves physical function in older breast cancer survivors. *Menopause*, 25(2), 211–216. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000969>
45. Siewert, J. R., & Stein, H. J. (1996). Carcinoma of the gastroesophageal junction: Classification, pathology and extent of resection. *Diseases of the Esophagus*, 9(3), 173–182. <https://doi.org/10.1093/dote/9.3.173>
46. Siewert, J. R., Feith, M., Werner, M., & Stein, H. J. (2000). Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Annals of Surgery*, 232(3), 353–361. <https://doi.org/10.1097/00000658-200009000-00007>
47. Smyth, E. C., Nilsson, M., Grabsch, H. I., van Grieken, N. C., & Lordick, F. (2020). Gastric cancer. *The Lancet*, 396(10251), 635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
48. Sowell, F. G., de Milliano, T., Brady, K. J. S., Foglia, G., Sasane, M., Bensfia, S., & Reaney, M. (2025). A conceptual model for advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: A review of qualitative studies and results from patient interviews. *BMC Cancer*, 25(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13474-9>
49. Stone, P., Richardson, A., Ream, E., Smith, A. G., Kerr, D. J., & Kearney, N. (2000). Cancer-related fatigue: Inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Annals of Oncology*, 11(8), 971–975. <https://doi.org/10.1023/a:1008318932641>
50. Swisher, S. G., Pisters, P. W., Komaki, R., Lahoti, S., & Ajani, J. A. (2000). Gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Current Treatment Options in Oncology*, 1(5), 387–398. <https://doi.org/10.1007/s11864-000-0066-1>
51. Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP classification of chronic

pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>

52. Wang, J., Lv, M., Li, H., Guo, D., & Chu, X. (2025). Effects of exercise in adults with cancer pain: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 69(1), 82–101.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2024.08.033>
53. Wang, X. S. (2008). Pathophysiology of cancer-related fatigue. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(5 Suppl), 11–20. <https://doi.org/10.1188/08.CJON.S2.11-20>
54. World Health Organization. (2020). *WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour*. Geneva: World Health Organization.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>