

O impacto da terapia neoadjuvante na aptidão física de doentes com adenocarcinoma do estômago

Carina de Lima Caneppele

Porto 2021

2º Ciclo em Atividade Física e Saúde

O impacto da terapia neoadjuvante na aptidão física de doentes com adenocarcinoma do estômago

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 Doutor Daniel Moreira Gonçalves

Coorientador: Professor Doutor Lúcio Lara Santos

Carina de Lima Caneppele

Porto, 2021

Ficha Catalogação

Caneppele, C. L. (2021). O impacto da terapia neoadjuvante na aptidão física de doentes com adenocarcinoma do estômago. Dissertação para obtenção de grau de Mestre em Atividade Física e Saúde, apresentada à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.

Palavras-chave: CANCRO GÁSTRICO, ADENOCARCINOMA DO ESTÔMAGO, APTIDÃO FÍSICA, TERAPIA NEOADJUVANTE, QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

“A cada dia que vivo, mais me convenço de que o desperdício da vida está no amor que não damos, nas forças que não usamos, na prudência egoísta que nada arrisca e que, esquivando-nos do sofrimento, perdemos também a felicidade.”

Mary Cholmondeley

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Daniel Moreira Gonçalves por quem tenho grande sentimento de admiração e respeito, agradeço o carinho e cuidado na orientação durante todo o percurso dessa dissertação. Obrigada por estar sempre disposto a me ajudar, me estimulando e contribuindo para o meu crescimento e para o direcionamento dessa pesquisa.

Ao Dr. Lúcio Lara Santos pela confiança em nosso trabalho e por abrir espaço no IPO-Porto para tornarmos este trabalho possível.

Aos colegas do grupo de pesquisa PREHAB Ana Carolina Castro, Carolina Pinhal, Clara Daher, Fabrício Fernandes, Gleison da Silva e João Antunes pelo trabalho em equipa, pelo suporte e envolvimento na pesquisa, pelas trocas de ideias e convívio diário.

À todos os profissionais da equipa do IPO, em especial às funcionárias da Clínica dos Digestivos pela parceria e prontidão.

Ao projeto “Prehabilitation to enhance câncer treatment in patientes with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the stomach- PROTECT”- PTDC/SAU-DES/7945/2020), financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), no âmbito do qual os trabalhos desta dissertação foram desenvolvidos.

Aos doentes que muito me ensinaram e contribuíram para o meu crescimento como pessoa. Obrigada pela disponibilidade e confiança no nosso trabalho.

Aos amigos que sempre muito queridos estiveram a somar na minha vida aqui no Porto, Moreno Bloch, Lívia Mendes, Márcio Valle, Estella Guedes Graziele Bertassi, Paula Vale, Marina Anzai, Bárbara Pacheco, Rogério Ferreira, Ricardo Barroso, Marina Paradela, Andréia Martins, Carine Viechinski, Magno Klayn, Heitor Fraga.

À minha família, em especial aos meus pais Decio Caneppele e Maria Cristina Garcia de Lima Caneppele, e ao meu irmão Fabio de Lima Caneppele por me fornecerem apoio infalível e incentivo contínuo durante toda a minha vida; essa conquista não teria sido possível sem vocês.

Aos meus avós Carmen da Luz Garcia de Lima (*in memorian*) e Izidoro Silvino Caneppele (*in memorian*), que sofreram com o cancro gástrico e, inconscientemente me motivaram para essa pesquisa.

Índice

AGRADECIMENTOS..... vii
LISTA DE ABREVIATURAS..... xi
ÍNDICE DE FIGURAS..... xii
ÍNDICE DE TABELAS..... xiv
ABSTRACT..... xv
RESUMO..... xvii

INTRODUÇÃO..... 19
1.1. Epidemiologia do cancro gástrico..... 21
1.2. Fatores de risco para o cancro gástrico..... 23
1.3. Diagnóstico do cancro gástrico..... 24
1.4 Estadiamento e tratamento..... 25
1.5. Tratamento do cancro gástrico..... 27
1.6. Quimioterapia neoadjuvante, aptidão física e prognóstico..... 29
OBJETIVOS..... 31
2.1. Objetivos gerais..... 33
2.2. Objetivos específicos..... 33
MATERIAL E MÉTODOS..... 35
3.1. Delineamento do estudo..... 37
3.2. Participantes e recrutamento..... 37
3.2.1. Critérios de inclusão..... 38
3.2.2. Critérios de exclusão..... 39
3.3. Etapas da investigação..... 39
3.4. Instrumentos de avaliação..... 40
3.4.1. Dados sociodemográficos e clínicos..... 40
3.4.2. Avaliação do nível de atividade física (AF)..... 40
3.4.3. Avaliação antropométrica..... 41
3.4.4. Avaliação da aptidão física..... 42
3.4.4.1 Teste de caminhada de 6 minutos..... 42
3.4.4.2 Teste de sentar-levantar 30” 43

3.4.4.3 Teste de preensão manual..... 44
3.4.4.4 8 Foot Up-and-go..... 45
3.4.4.5 Velocidade da Marcha 5m..... 46
3.5. Tratamento dos dados e análises estatísticas..... 46
RESULTADOS..... 49
4.1. Fluxograma 52
4.2. Características da amostra..... 53
4.3. Efeitos adversos..... 53
4.4. Aptidão física e medidas antropométricas..... 54
DISCUSSÃO..... 61
CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 73
APÊNDICES..... 81

Lista de abreviaturas

6MWT – Teste de 6 Minutos de Caminhada

6MWD -Distância de 6 Minutos de Caminhada

AIQ – Intervalo Interquartil

AV1 – Avaliação na linha de base

AV2 – Avaliação após a QT neoadjuvante

FIGC – Carcinoma gástrico intestinal familiar

FLOT – 5-fluorouracil (5-FU), leucovorina, oxaliplatina e Docetaxel

FuG-8 – Foot Up and Go Test

GAPPS – Adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago

HDGC – Cancro gástrico difuso hereditário

HG – Preensão Manual

IMC – Índice de Massa Corporal

IPAQ – Questionário Internacional de Atividade Física

IPO – Instituto Português de Oncologia

MDT – Equipa Multidisciplinar

NAQ -Quimioterapia Neoadjuvante

NAT= Terapia Neoadjuvante

AF– Nível de Atividade Física

ns – Não Significante

OMS – Organização Mundial de Saúde

p – *p value*

PGD – Perímetro do Gêmeo Direito

QT – Quimioterapia

RT – Radioterapia

TNM – Classificação do Tumor – Tamanho, nódulos e metástase

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Índice de Figuras

Figura 1. Distribuição dos casos e mortes para os dez tipos de cancros mais comuns em 2020 para ambos os sexos..... 22
Figura 2. Classificação do cancro (TNM)..... 27
Figura 3. Esquema do percurso 6MWT..... 42
Figura 4. Execução do teste sentar-levantar 30 segundos..... 44
Figura 5. Teste de preensão manual..... 45
Figura 6. 8 Foot Up-and-go..... 46
Figura 7. Esquema do teste velocidade de marcha de 5 metros..... 47
Figura 8. Fluxograma..... 52
Figura 9. Efeitos adversos da QT entre AV1 e AV2..... 54
Figura 10. Histograma de frequência dos eventos adversos..... 55
Figura 11. Níveis de atividade física antes e depois da QT..... 56
Figura 12. Impacto da QT nas medidas antropométricas..... 56
Figura 13. Impacto da QT na aptidão física..... 57
Figura 14. Impacto da QT nas medidas antropométricas: subanálise em função da necessidade de atrasar a QT..... 58
Figura 15. Impacto da QT na aptidão física: subanálise em função da necessidade de atrasar a QT..... 59
Figura 16. Impacto da QT nas medidas antropométricas: subanálise em função da necessidade de reduzir a dose de QT..... 60
Figura 17. Impacto da QT na aptidão física: subanálise em função da necessidade de reduzir a dose de QT..... 61

Índice de Tabelas

Tabela 1	Cronograma das medidas de avaliação...….....	40
Tabela 2	Características sociodemográficas e de saúde dos doentes.	53

Abstract

Introduction: Neoadjuvant therapy (NAT) is the current gold standard for the treatment of stage II/III gastric cancer in Europe. Good physical fitness is important for a better surgical prognosis. However, it is unclear how the new neoadjuvant chemotherapy regimen (NAQ) with fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) can impact on physical fitness and level of physical activity (PA) of gastric cancer patients. **Aim:** to characterize the impact of neoadjuvant therapy with FLOT on the physical fitness and (PA) levels of gastric adenocarcinoma patients and explore the relationship between physical fitness and dose reduction or delays of neoadjuvant therapy. **Methods:** Pilot exploratory single-arm study with patients diagnosed with gastric cancer screened for treatment with NAQ at IPO-Porto between September 2020 and July 2021. Physical fitness, anthropometric parameters and (PA) level were evaluated before (AV1) and after (AV2) NAT. **Results:** 21 patients, aged 56.9±9.4 years, 66.7% men, completed the NAT regimen. Patients increased repetitions in the sit-up test 30" (13.9±3 *versus* 15.6±4, p=0.02) and decreased the right calf perimeter (38.4±2.4 versus 37.7±2.7, p=0.05) before and after NAT. There was no significant difference in 6MWT (p=0.34), handgrip strength (p=0.43), gait speed (p=0.62), and 8 Foot Up-and-Go (p=0.23), BMI (p=0.88). There were a decrease on PA between AV1 and AV2. The group that didn´t reduce the QT dose and the group with no-delay of NAT presented better values in some variables of physical fitness and anthropometry, as well as in the handgrip strength in both moments (AV1 and AV2). Patients who had better initial levels of physical fitness before starting QT had fewer adjustments and/or fewer delays in chemotherapy cycles. **Conclusions:** The results of the present study reinforce the importance of implementing programs aimed at improving the levels of physical fitness of cancer patients, even before the start of NAT, in order to increase physiological reserves so that patients have more success during treatment of stomach adenocarcinoma.

Keywords: GASTRIC CANCER, SOMACH ADENOCARCINOMA, PHYSICAL FITNESS, NEOADJUVANT THERAPY, NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Resumo

Introdução: A terapia neoadjuvante (NAT) é o padrão ouro atual para o tratamento de cancro gástrico em estadio II/III na Europa. A literatura mostra a importância da aptidão física para um melhor prognóstico cirúrgico. No entanto, não é claro como o novo regime de quimioterapia neoadjuvante (NAQ) com fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin e docetaxel (FLOT) pode impactar na aptidão física e nível de atividade física (AF) dos doentes com cancro gástrico. **Objetivo:** caracterizar o impacto da terapia neoadjuvante com FLOT na aptidão física e níveis de (AF) de doentes com adenocarcinoma do estômago e explorar a relação entre a aptidão física e redução de dose ou atrasos da terapia neoadjuvante. **Métodos:** Estudo exploratório piloto, de braço único, com doentes com diagnóstico de cancro gástrico triados para o tratamento com NAQ e no IPO-Porto entre setembro de 2020 e julho de 2021. A aptidão física, os parâmetros antropométricos e o nível de (AF) foram avaliados antes (AV1) e depois (AV2) da NAT. **Resultados:** 21 pacientes, com 56,9±9,4 anos, 66,7% homens, concluíram o regime de NAT. Os doentes aumentaram as repetições no teste de sentar-levantar 30" (13,9±3 versus 15,6±4, p=0,02) e diminuíram o perímetro do gêmeo direito (38,4±2,4 versus 37,7±2,7, p=0,05) pré e pós NAT. Não houve diferença significativa no 6MWT (p=0,34), força de preensão manual (p=0,43), velocidade de marcha (p=0,62), e 8 Foot Up-and-Go (p=0,23), IMC (p=0,88). O nível de AF reduziu entre AV1 e AV2. O grupo sem necessidade de reduzir a dose de QT e, o sem atrasos do ciclo de QT apresentaram melhores valores em algumas variáveis de aptidão física e antropometria, como na força de preensão manual tanto na AV1 quanto na AV2. Doentes que tinham melhores níveis iniciais de aptidão física antes de começar a QT tiveram menos ajustes de dpses e/ou menos atrasos nos ciclos de quimioterapia. **Conclusões:** Os resultados do presente estudo reforçam a importância de implementar programas dirigidos à melhoraria dos níveis de aptidão física dos doentes oncológicos, até mesmo antes do início da quimioterapia neoadjuvante a fim de aumentar as reservas fisiológicas para que os doentes tenham mais sucesso no decorrer do tratamento do cancro do estômago.

Introdução

1.1. Epidemiologia do cancro gástrico

O cancro é um importante problema de saúde global. De acordo com estimativas da GLOBOCAN, 19,3 milhões de novos casos de cancro e quase 10,0 milhões de mortes por cancro ocorreram em todo o mundo em 2020. O cancro, em 2019, foi a primeira ou segunda causa de morte antes dos 70 anos em 112 de 183 países e está em terceiro ou quarto lugar em 23 outros países (Organização Mundial de Saúde, 2020).

A Europa contribuiu com 22,8% de todos os novos casos de cancro e 19,6% das mortes por cancro, embora represente apenas 9,7% da população global, seguida Américas com 20,9% de incidência e 14,2% de mortalidade. Em Portugal, em 2018, o número de novos casos de cancro foi de 50.151 e a taxa de incidência foi de aproximadamente 499,49 casos por 100.000 pessoas (excluindo a região autônoma dos açores). (Miranda, Mayer-da-Silva, Glória, & Brito, 2018) Estima-se que a incidência global do cancro deverá ser de 28,4 milhões de casos em 2040, um aumento de 47% face a 2020, com um aumento maior nos países em desenvolvimento (64% para 95%) em comparação com os países desenvolvidos (32% a 56%). Essas tendências são explicadas em grande medida as alterações demográficas, com um aumento significativo da proporção de pessoas que vivem além dos 65 anos, agravado pela maior prevalência de fatores de risco associados à globalização e ao crescimento económico (ex: sedentarismo, obesidade, dieta). (Sung et al., 2021)

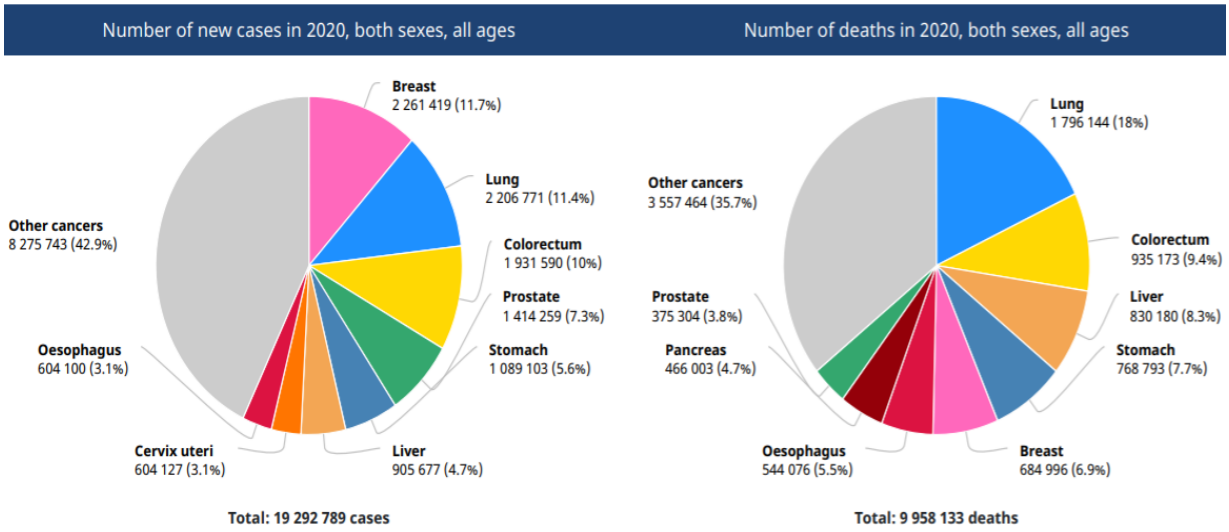


Figura 1. Distribuição dos casos e mortes para os dez tipos de cancros mais comuns no mundo em 2020 para ambos os sexos. Fonte de pesquisa: GLOBOCAN 2020.

Na Figura 1, encontra-se representado o número de novos casos e o número de mortes atribuídas aos 10 cancros mais comuns em 2020, para ambos os sexos. Entre estes, gostaríamos de destacar o cancro gástrico (ou estômago), que será de particular relevância para o desenvolvimento desta dissertação. O cancro gástrico é um termo que mais comumente se refere ao adenocarcinoma gástrico, que representa 90-95% de todas as neoplasias gástricas malignas, atribuindo-se os 5 a 10% restantes para linfoma, tumor estromal gastrointestinal e tumor neuroendócrino, bem como tumores malignos muito raros, como leiomiossarcoma, coriocarcinoma, angiossarcoma e sarcoma de Kaposi (Richman et al., 2017). O cancro gástrico ocupou a 5ª posição em termos de incidência e a 4ª posição como causa de morte por cancro em 2020 em todo o mundo. (Sung et al., 2021) Apesar disso, o cancro gástrico apresenta variação global significativa na sua incidência, com as taxas mais altas a serem observadas na Ásia Oriental, Europa Oriental e América do Sul, com taxas mais baixas na América do Norte e Europa Ocidental (Arnold et al., 2020). Nestas últimas regiões, tem-se vindo a observar um declínio gradual na incidência do cancro gástrico, enquanto a incidência dos tumores da junção gastroesofágica têm vindo a aumentar. O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) tem grande

influência na incidência do cancro do estômago. A taxa média de incidência entre as nações do IDH elevado é de 20 por 100.000 para os homens, enquanto a taxa média entre as nações de IDH médio mais baixo é de 6,6 por 100.000 (Bray et al., 2018). Em Portugal, o cancro do estômago é o quinto mais frequente, em ambos os sexos, sendo o terceiro tumor mais frequente nos homens (Miranda et al., 2018). Quanto à mortalidade significativa, está associada essencialmente ao adenocarcinoma gástrico, com uma taxa de sobrevivência global aos 5 anos de 20-30%. As taxas de sobrevida são consideravelmente mais altas no Japão (52% de sobrevivência aos 5 anos), cujo sucesso advém dos programas de rastreio precoce (Richman et al., 2017).

1.2. Fatores de risco para cancro gástrico

Sendo a neoplasia gástrica mais comum, o adenocarcinoma gástrico é geralmente diagnosticado entre 60-80 anos de idade, com os homens a apresentarem uma incidência aproximadamente duas vezes superior, sendo também a raça negra e as baixas condições socioeconômicas importantes fatores de risco (Rawla & Barsouk, 2019). Os fatores externos associados ao aumento do risco do cancro gástrico incluem a infecção por Helicobacter pylori (H. pylori), tabagismo, alcoolismo e a gastrite atrófica crónica (Sung et al., 2021). A variação nos fatores de risco do cancro influencia os locais anatómicos mais comuns de surgimento da doença. Assim, o cancro do estômago distal (antro) está muito associado à infecção por H. pylori, alcoolismo, ingestão elevada de sal, elevado consumo de carne processada e baixo consumo de frutas e vegetais. Nos de baixo IDH, a infecção por H. pylori contribuiu para 78% dos tumores localizados no estômago distal (Parkin, 2006). Já os tumores do estômago proximal (cárdia) surgem mais associados à obesidade, enquanto que os tumores da junção gastroesofágica estão associados ao refluxo e ao esôfago de Barrett (Smyth et al., 2016; Sung et al., 2021). Embora a maioria dos casos seja esporádico, o cancro do estômago apresenta agregação familiar em aproximadamente 10% dos casos. A história familiar de cancro gástrico, especialmente em parentes de primeiro grau, aumenta esse risco, daí a

importância de fazer a vigilância dos familiares. A predisposição genética hereditária encontra-se descrita numa pequena proporção dos casos (1-3% de todos os casos) e incluem pelo menos três síndromes principais: cancro gástrico difuso hereditário (HDGC); adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago (GAPPS); e carcinoma gástrico intestinal familiar (FIGC) (Vangala et al., 2018). A associação mais forte é encontrada no HDGC, na qual aproximadamente 80% dos indivíduos com mutação no gene CDH1 desenvolverão cancro do estômago (Joshi & Badgwell, 2021).

Os critérios clínicos para identificar as alterações genéticas com maior risco de GAPPS são: (i) polipose gástrica restrita ao corpo e fundo do estômago sem evidência de polipose duodenal e colorretal; (ii) ter mais de 30 pólipos num parente de primeiro grau ou mais de 100 pólipos no estômago proximal ou; (iii) prevalecer pólipos de glândula fúndica, alguns abrigando regiões displásicas; (iv) um padrão autossómico dominante de herança (Worthley et al., 2012). Para um historial familiar de cancro do tipo gástrico intestinal sem polipose gástrica, é considerado o diagnóstico de FIGC. Em países com taxas de incidência mais baixas de cancro gástrico, o diagnóstico de FIGC pode ser uma hipótese se dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau são afetados por cancro gástrico do tipo intestinal, um antes de 50 anos idade, ou se mais de três parentes são afetados por cancro gástrico do tipo intestinal, independentemente de idade (C. Oliveira, Pinheiro, Figueiredo, Seruca, & Carneiro, 2015).

1.3. Diagnóstico do cancro gástrico

A endoscopia é o método de rastreio mais sensível e específico. Se houver suspeita de cancro gástrico, o diagnóstico definitivo deve ser confirmado através de biópsia e avaliação histológica. A endoscopia pode também ser utilizada para vigilância de lesões pré-cancerosas, devendo ser orientada pela gravidade do achado histológico, extensão da lesão e associação de outros fatores de risco, tais como neoplasia gástrica familiar, gastrite autoimune, Barrett e a não erradicação de infeção por H. pylori. (Moayyedi et al., 2017). A ressecção endoscópica também é aplicável no contexto do diagnóstico precoce, em fase assintomática, o que é muito raro de acontecer nos países ocidentais, mas

relativamente frequente em regiões com elevada incidência de cancro do estômago (ex: Japão, Coreia, Venezuela e Chile), que possuem programas de rastreio em massa. Assim, no nosso contexto, no momento da apresentação, a maioria dos doentes com adenocarcinoma do estômago são sintomáticos e já são diagnosticados com doença localmente avançada. De facto, apesar dos avanços na medicina, aproximadamente 50% dos doentes têm doença que se estende além dos limites loco-regionais no momento da apresentação, sendo que apenas metade daqueles que parecem ter um tumor com envolvimento loco-regional podem ser submetidos a ressecção potencialmente curativa (Mansfield, 2021). Entre os sintomas mais comuns no momento da apresentação destacam-se a perda de peso e dor abdominal persistente. Já a disfagia é um sintoma de apresentação comum em doentes com tumores que surgem no estômago proximal ou na junção gastroesofágica, enquanto as náuseas ou saciedade precoce podem resultar da obstrução provocada pelo crescimento da massa tumoral. A hemorragia (oculta) gastrointestinal alta, com ou sem anemia por deficiência de ferro, é um achado bastante comum, enquanto a presença de sangue oculto nas fezes (melena) é observada em cerca de 20% dos casos. A presença de massa abdominal palpável, embora pouco comum, é o achado físico mais comum e geralmente indica doença avançada e de longa de duração (Mansfield, 2021).

1.4. Estadiamento e tratamento

O adenocarcinoma do estômago pode ser estadiado em momentos diferentes. Geralmente, numa primeira fase, ocorre um estadiamento clínico que se baseia nos resultados de exames físicos, biópsias, exames de imagem e procedimentos (como endoscopia digestiva alta ou laparoscopia). O estadiamento clínico já pode ser usado para orientar o tratamento. Se for efetuada recessão cirúrgica, o estadiamento patológico pode ser determinado, o qual se baseia nos resultados de exames ou testes realizados, bem como nos resultados da cirurgia. Pode acontecer que o estadiamento patológico seja diferente do estadiamento clínico - por exemplo, se durante a cirurgia se verificar

que o tumor se espalhou mais longe do que previamente avaliado por exames de imagem (Joshi & Badgwell, 2021).

O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos, que tem como base o estadiamento patológico. Este sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N), e a presença ou ausência de metástases a distância (M). Estes parâmetros apresentam graduações, geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente (Piñeros et al., 2019). Além das graduações numéricas, as categorias T e N podem ser subclassificadas em graduações alfabéticas (a, b, c). Tanto as graduações numéricas como as alfabéticas expressam o nível de evolução do tumor e dos linfonodos comprometidos. O símbolo "X" é utilizado quando uma categoria não pode ser devidamente avaliada.(Piñeros et al., 2019) Na Figura 2 apresenta-se uma ilustração da oitava edição da classificação TNM: T é classificado como: Tis, alto grau de displasia (HGD); T1 é o cancro que invade a lamina própria, musculosa ou submucosa e é subcategorizado em T1a (cancro que invade a lamina própria ou a *muscularis mucosae*) e T1b (cancro que invade a submucosa); T2 é o cancro que invade a *muscularis propria*; T3 é o cancro que invade a adventícia; T4 é o cancro que invade as estruturas locais e é subcategorizado como T4a (cancro que invade estruturas adjacentes como pleura, pericárdio, veias ázigos, diafragma ou peritônio) e T4b (cancro que invade as principais estruturas adjacentes, como a aorta, corpo vertebral ou traqueia). N é classificado como N0 (sem metástase regional do nódulo linfático), N1 (metástases regionais do nódulo linfático envolvendo um a dois nódulos), N2 (metástases regionais de nódulo linfático envolvendo três a seis nódulos) e N3 (metástases regionais do nódulo linfático envolvendo sete ou mais nódulos). M é classificado como M0 (sem metástase distante) e M1 (metástase distante). (Smyth et al., 2017) A classificação TNM para estadiamento de cancro gástrico é independente da localização do tumor e se correlaciona com as taxas de sobrevivência de cinco anos, que podem variar de cerca de 70% para um

individuo com tumor T1N0M0 (estágio IA) até 4% para um indivíduo com tumor M1, independentemente do T ou do N (estágio IV).

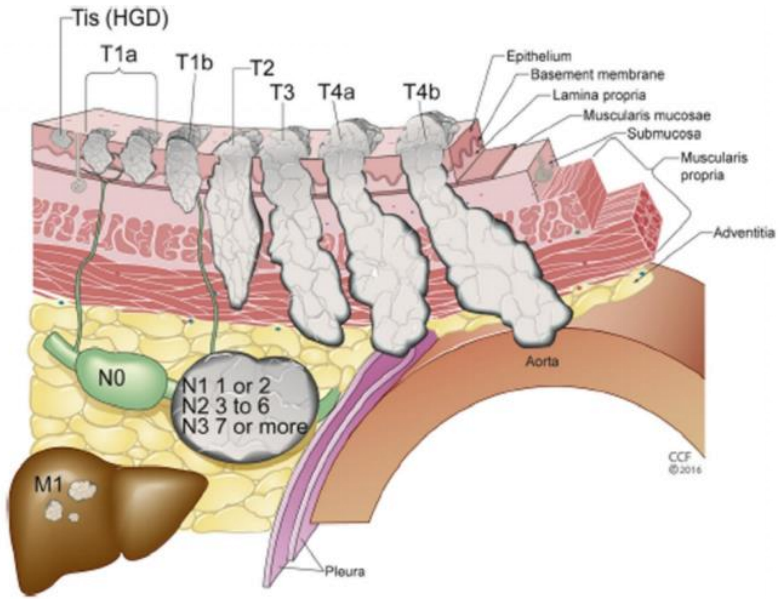


Figura 2. Oitava edição das Categorias de TNM: Fonte: Smyth et al. (2017)

1.5. Tratamento do cancro gástrico

O tratamento do cancro gástrico deve ser individualizado, discutido e acompanhado por equipas multi ou interdisciplinares (van Vulpen et al., 2017). A revisão sistemática de Basta (2017) reflete sobre a importância das reuniões multidisciplinares (MDT) no tratamento de doentes oncológicos gastrointestinais, e concluiu que uma discussão multidisciplinar sobre o diagnóstico, tratamento e acompanhamento resulta sempre em melhores cuidados e prognóstico. A MDT deve incluir um cirurgião abdominal, médico, patologista, radiologista, gastroenterologista e especialista em nutrição clínica (Fornaro et al., 2021). Com base no estadiamento, a equipa multidisciplinar identifica a abordagem terapêutica mais adequada para os doentes com adenocarcinoma do estômago localmente avançado e potencialmente ressecável, a qual poderá ser a quimioterapia neoadjuvante/perioperatória (doença clínica T2N0 ou superior), o

que constitui a base do tratamento curativo para o adenocarcinoma do estômago. De facto, a sobrevida de doentes com adenocarcinoma do estômago localmente avançado tem aumentado com a evolução dos tratamentos oncológicos perioperatórios (Al-Batran et al., 2019; Shapiro et al., 2015). A combinação de cirurgia com quimioterapia neoadjuvante (NAQ), nos 30 a 40% dos doentes elegíveis para um potencial tratamento cirúrgico, proporcionou um benefício de sobrevida considerável em comparação apenas com a cirurgia (Sjoquist et al., 2011), sendo o tratamento com NAQ considerado "*standard of care*" para o tratamento de tumores localmente avançados (Ronellenfitsch et al., 2013; van Hagen et al., 2012; Ychou et al., 2011). Neste contexto, existem inúmeros regimes de tratamento neoadjuvante que podem ser utilizados no cancro gástrico, tais como: o XELOX (capecitabina e oxaliplatina), FOLFOX (5-FU e leucovorina com oxaliplatina), cisplatina combinada com S-1 (SP) e SOX (oxaliplatina combinada com S-1) (Kochi et al., 2017; Li et al., 2012; Sumpter et al., 2005). Recentemente, um grande ensaio clínico (FLOT4-AIO de fase III) veio suportar a recomendação do regime FLOT [docetaxel, oxaliplatina, leucovorina e 5-fluorouracil (5-FU)] para a QT pré-operatória de cancro gástrico (Al-Batran et al., 2019). Além disso, Peixoto et al. (2020) apontam que, para doentes com boa capacidade funcional, este é o regime preferido para NAQ ou QT perioperatória. No ensaio FLOT o braço de QT perioperatória consiste em 4 ciclos de QT antes da cirurgia e mais 4 ciclos de QT pós-cirurgia. Cada ciclo de QT dura 14 dias (2 semanas). Os medicamentos usados no regime FLOT incluem 5-FU, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel. Eles são aplicados por via intravenosa de acordo com o seguinte esquema: 5-FU 2600 mg / m^2 (24 h) dia 1 e leucovorina 200 mg / m^2 (2 h), dia 1 e oxaliplatina 85 mg / m^2 (2 h) dia 1, e docetaxel 50 mg / m2 (1 h), a cada 2 semanas. Quatro ciclos de neoadjuvância são aplicados ao longo de 8 semanas antes da cirurgia e 4 ciclos de adjuvância são aplicados ao longo de 8 semanas após a cirurgia. (Al-Batran et al., 2019) Já a quimioterapia adjuvante é recomendada para doentes submetidos a cirurgia inicial e com lesões patológicas de T3 ou T4 ou doença linfonodal positiva, enquanto a quimioradioterapia adjuvante é aplicada após recessão R1 ou R2. Em situação de cancro metastático e inoperável, podem ser combinados vários agentes

citotóxicos, tais como fluoropirimidinas, platinas, taxanos e irinotecano, com a escolha do tratamento a depender da capacidade funcional do doente e das comorbidades apresentadas, bem como do perfil de toxicidade do regime terapêutico (Joshi & Badgwell, 2021). Integrado na abordagem terapêutica a efetuar, a equipa MDT procura enquadrar ainda o as características individuais do doente, tais como o estado nutricional, a capacidade funcional e as comorbilidades, bem como os hábitos e as preferências do doente (Cummings et al., 2021).

1.6. Quimioterapia neoadjuvante, aptidão física e prognóstico

Apesar da sua inegável eficácia contra o cancro, a quimioterapia também afeta negativamente células saudáveis devido à sua citotoxicidade não específica. A toxicidade sistêmica reflete-se ao nível hematológico, sistema nervoso central e periférico, gastrointestinal, cardiovascular e tegumentar. Dependendo da sua severidade, os efeitos adversos da QT poderão levar à necessidade de redução de dose e a atrasos ou descontinuação prematura do tratamento. (Cunningham et al., 2006; Miao et al., 2018; Sjoquist et al., 2011)

Tais alterações têm implicações óbvias no sucesso terapêutico, com vários estudos a documentarem que os doentes tratados com dosagens mais baixas ou que tiveram um intervalo mais longo entre os ciclos, tiveram maior risco de atrasar/cancelar tratamentos subsequentes (incluindo a cirurgia), maior risco de recidiva e pior sobrevida (de Melo Gagliato et al., 2020; Sanford et al., 2016; Wang et al., 2020). A QT neoadjuvante pode ainda afetar negativamente a composição corporal (perda de tecido adiposo e músculo esquelético) (Sandini et al., 2018), o nível de atividade física (Loughney et al., 2017) e a aptidão física (Heldens et al., 2021; Jack et al., 2014; West et al., 2014), o que se associa a menor reserva fisiológica, maior fadiga, menor tolerância à cirurgia e ao maior risco de complicações e mortalidade pós-cirúrgica (Bor et al., 2021). Estudos demonstraram também que a baixa aptidão física está associada a baixa tolerância ao tratamento oncológico perioperatório e aumento da sua toxicidade

(Horowitz, Neeman, Sharon, & Ben-Eliyahu, 2015; Jack et al., 2014; Sinclair, Navidi, Griffin, & Sumpter, 2016). No entanto, a literatura não é totalmente concordante sobre estes efeitos nefastos da QT, levantando a suspeita se será dependente do tipo de regime e/ou do tipo de cancro. De facto, a QT neoadjuvante não teve qualquer impacto sobre a aptidão física (força de membros inferiores e distancia percorrida em 6 minutos) ou nível de atividade física em doentes com carcinoma espinocelular ressecável do esôfago submetidos QT neoadjuvante (Tatematsu et al., 2013).

Adicionalmente, permanece ainda por esclarecer qual o impacto de novos regimes terapêuticos, tais como o FLOT, sobre a aptidão física pré-operatória, que como referido anteriormente, é um importante indicador de prognóstico pós-operatório. A confirmar-se essa relação, torna-se fundamental não só implementar na prática clínica a monitorização da aptidão física do doente oncológico e integrar os resultados das avaliações nas decisões terapêuticas, como também implementar estratégicas que mitiguem ou previnam os efeitos da QT na aptidão física. Essas estratégias poderão passar pela implementação de programas de prehabilitação com exercício físico (combinado ou não com estratégias de suporte nutricional, conforme as necessidades do doente), iniciando imediatamente após a decisão terapêutica e prolongando-se durante e após a QT. A evidência ainda é parca e concentrada maioritariamente no cancro coloretal ou esófago, mas para já suporta a segurança e eficácia na manutenção da aptidão cardiovascular e força de preensão manual (Morielli, Usmani, Boule, Severin, et al., 2016; Morielli, Usmani, Boule, Tankel, et al., 2016; Moug et al., 2019).

Com o intuito de ajudar a esclarecer algumas destas estas questões, pretendemos verificar qual o efeito da terapia neoadjuvante com FLOT na aptidão física de doentes com adencarcinoma do estômago e verificar qual a sua relação com eventuais adaptações de dose e/ou mudanças no tempo do tratamento neoadjuvante.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Caracterizar o impacto da terapia neoadjuvante com FLOT na aptidão física de doentes com adenocarcinoma do estômago.

2.2. Objetivos específicos

- Caracterizar a aptidão física e o nível de atividade física antes e após a terapia neoadjuvante com FLOT;
- Caracterizar a aptidão física e o nível de atividade física antes e após a terapia neoadjuvante com FLOT, em função da necessidade de atrasar a QT;
- Caracterizar a aptidão física e o nível de atividade física antes e após a terapia neoadjuvante com FLOT, em função da necessidade de reduzir a dose de QT;

3. Material e Métodos

3.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo-piloto exploratório, prospetivo e consecutivo, com um braço único, realizado no Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E., Porto (IPO-Porto). Este estudo foi uma etapa inicial de um ensaio clínico maior de dois braços, prospetivo e randomizado. O estudo piloto foi conduzido conforme preconizado na Declaração de Helsinki e na Legislação Nacional. Os pacientes foram informados e explicitamente autorizaram a coleta, armazenamento e utilização dos dados para os fins da pesquisa no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 1). Os dados foram coletados de registros clínicos e sistemas de banco de dados no hospital ou avaliados com os pacientes (por exemplo, questionários e aptidão física). Todos os documentos foram armazenados com segurança em condições confidenciais, onde apenas o investigador principal tem acesso a chave. Em todos os documentos específicos do estudo (incluindo qualquer banco de dados), exceto no TCLE, o participante foi identificado apenas pelo número de participante do estudo, não pelo nome. A segurança e a privacidade foram garantidas de acordo com o Regulamento Geral de Proteção de Dados da União Europeia (aprovado pelo Parlamento Europeu em 14/4/2016; Data de aplicação: 25/5/2018). O Comitê de Ética e Pesquisa local aprovou o protocolo do estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido (CES IPO: 145ª / 020).

3.2. Participantes e recrutamento

Os participantes foram recrutados na primeira consulta hospitalar ou na reunião multidisciplinar de oncologia na Clínica Gástrica do Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto, Portugal), entre setembro de 2020 e julho de 2021, momento em que é decidido o plano de gestão dos doentes. Assim, todos os pacientes consecutivos, com adenocarcinoma do estômago potencialmente ressecável localmente avançado submetidos a QT peri-operatória, foram recrutados: Um cirurgião, oncologista ou anestesiologista solicitou ao paciente

para participar do estudo na primeira visita clínica para discutir o plano terapêutico.

Durante esta visita de investigação, os participantes que cumpriram os critérios de inclusão, concordaram em fazer parte deste estudo, consentiram realizar avaliações subsequentes e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; APÊNDICE 1). Os participantes foram também informados do seu direito de descontinuar e/ou retirar-se do estudo a qualquer momento sem comprometer o tratamento padrão.

Relativamente ao tratamento, este consistiu em quatro ciclos de FLOT neoadjuvante consistindo em 5 - FU 2600 mg / m^2 (infusão de 24 horas), leucovorina 200 mg / m^2 (infusão de 1 hora), oxaliplatina 85 mg / m^2 (infusão de 2 horas), docetaxel 50 mg / m^2 (Infusão de 1 hora), repetida a cada duas semanas. Neste período é que transcorreu o estudo piloto. Após esta etapa do tratamento, os pacientes seguiram para cirurgia e mais quatro ciclos de FLOT. Adicionalmente, todos os doentes tiveram acesso aos cuidados habituais, que passam pela otimização médica, os cuidados nutricionais e psicológicos, bem como a orientação e incentivo para manter-se ativo de acordo com as recomendações da OMS (cumprir pelo menos 150 minutos semanais de atividade física moderada).

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo, todos os doentes consecutivos diagnosticados com adenocarcinoma do estômago, localmente avançado e potencialmente ressecável que atendessem aos seguintes critérios:

a) submetidos à terapia neoadjuvante do tipo QT peri-operatória;

b) com 18 anos ou mais;

c) concordaram em cumprir os procedimentos do estudo;

d) devolveram assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2.2. Critérios de exclusão

a) gestantes (ou planejando se tornar grávida);

b) lactantes;

c) com incapacidade legal (pessoa privada de liberdade ou sob tutela);

d) incapazes de responder aos questionários devido a distúrbios cognitivos ou psiquiátricos graves;

e) tratado para outro cancro nos últimos cinco anos (exceto carcinoma basocelular ou carcinoma *in situ* do colo do útero).

O investigador ou equipa médica também foi autorizado a descontinuar um participante do estudo e as razões para a retirada e/ou descontinuação do estudo do participante seriam registradas. Os participantes poderiam ser descontinuados do estudo pelas seguintes razões, não se limitando estas:

- desenvolvimento de uma nova doença médica que limite a participação no estudo;
- acontecimentos de eventos adversos considerados incompatíveis com a continuação segura no estudo;
- o investigador e/ou equipa médica decide que é para o melhor interesse do paciente.

3.3. Etapas da investigação

A tabela 1 apresenta as etapas em que as variáveis foram coletadas.

Tabela 1: Cronograma das medidas de avaliações

Avaliação	Medida de avaliação	Antes QT (AV1)	Durante QT	Após QT (AV2)
Dados demográficos e clínicos	Com prontuários clínicos e questionários	X		x
Aptidão física	6MWT	X		x
	30 seconds chair stand	X		x
	Timed up and go	X		x
	Hand Grip	X		x
	Gait Speed	X		x
Antropometria	Peso	X		x
	Altura	X		x
	IMC	X		x
	Perímetro do Gêmeo direito	X		x
Níveis de atividade física	IPAQ	X		x
Efeitos adversos e toxicidade	Com prontuários clínicos		x	x

3.4. Instrumentos de avaliação

3.4.1. Dados sociodemográficos e clínicos

As informações sociodemográficas, o nível de atividade física e as características clínicas dos participantes foram recolhidos no momento da avaliação inicial (AV1) durante a primeira visita de investigação. As seguintes informações foram registadas: idade, sexo, antropometria, estado civil, fatores de risco, terapia medicamentosa crônica (APÊNDICE 2). Os arquivos clínicos também puderam ser usados para completar e / ou confirmar o perfil do paciente.

3.4.2. Avaliação do nível de atividade física (AF)

Considerando os instrumentos mais utilizados na área de atividade física, o Questionário Internacional de Atividade Física – IPAQ, tem sido um possível modelo de padronização. Sua aplicação consiste em preencher um formulário com diferentes domínios como trabalho, tarefas domésticas, transporte, lazer, prática de exercício físico e desporto. Ele é composto por 27 questões no formato longo e oito questões no formato curto, proposto em 1988 pela OMS e testado no ano de 2000 em 12 países, o instrumento já foi validado para a população portuguesa adulta ((IPAQ), 2005; Benedetti, Antunes, Mazo, & Petroski, 2007; Craig et al., 2003; Hagstromer, Oja, & Sjostrom, 2006; Hallal & Victora, 2004; Matsudo et al., 2001)

A AF dos participantes foi avaliada por meio do IPAQ versão curta, que classifica as atividades em: Atividade Física Leve (AFL), Atividade Física Moderada (AFM), Atividade Física Moderada a Vigorosa (AFMV), Atividade Física Vigorosa (AFV), segundo relato dos participantes. Esse questionário avalia a frequência (em dias) e a duração (em minutos) das atividades físicas realizadas por mais de dez minutos contínuos durante uma semana normal. O questionário considera os quatro componentes da atividade física: (i) atividade física no trabalho, (ii) atividade física como meio de transporte, (iii) atividade física em casa (trabalho, tarefas domésticas e cuidados com a família) e, (iv) atividade física no lazer (desporto e recreação)

Através deste questionário foi possível calcular o nível individual de atividade física em MET-min/semana e proceder à sua categorização em 3 níveis de atividade: (Hagstromer et al., 2006; Hallal & Victora, 2004).

Nivel baixo: nenhuma atividade reportada ou alguma atividade reportada, mas não suficiente para ser considerado de nível moderado ou elevado.

Nível moderado: (i) três ou mais dias de atividade física vigorosa por pelo menos 20 minutos por dia ou; ii) cinco ou mais dias de atividade física moderada ou caminhada de pelo menos 30 minutos por dia ou; iii) cinco ou mais dias de

qualquer combinação de caminhada, atividade física moderada ou atividade física vigorosa que atinja pelo menos 600 MET-min/week.

Nível elevado: atividade física vigorosa por pelo menos três dias e que acumule no mínimo 1500MET-minutes/week ou; sete ou mais dias de combinação de caminhada , atividade física moderada ou vigorosa que atinja um minimo de pelo menos 3000 METS-minutes/week.

3.4.3. Avaliação antropométrica

Foram realizadas as avaliações antropométricas relativamente ao peso (TANITA BF-522 W), estatura (estadiómetro), Índice de Massa Corporal (IMC) e perímetro do gémeo direito nos dois momentos (AV1 e AV2). O perímetro do gémeo direito foi mensurado com fita métrica inextensível com precisão de 1mm, a partir da posição sentada com os joelhos em um ângulo de 90°de flexão.

3.4.4. Avaliação da aptidão física

3.4.4.1 Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos (6MWDT) é considerado o padrão de referência na avaliação funcional (Chen et al., 2018; Holland et al., 2014). O 6MWDT é um teste seguro, simples e submáximo para avaliar a capacidade funcional de exercício, avaliar o prognóstico e avaliar a resposta ao tratamento em uma ampla gama de doenças (Gibson, Wagner, & Heyward, 2019; Guralnik, Branch, Cummings, & Curb, 1989).

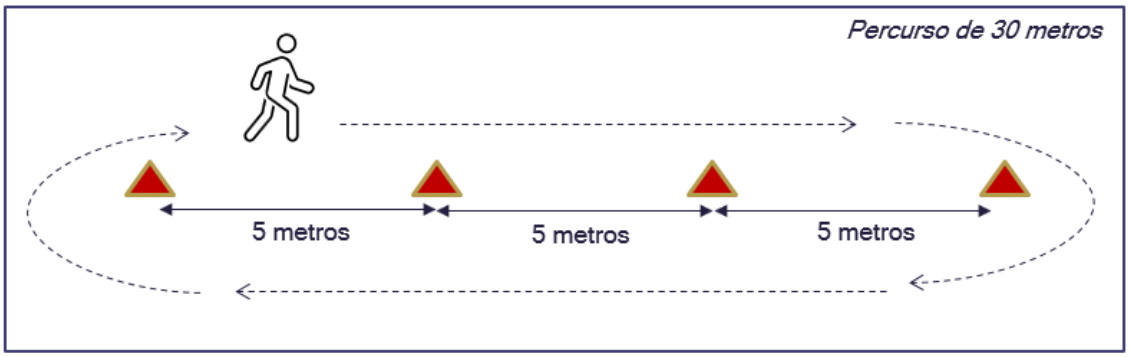


Figura 3. Esquema do percurso do 6MWDT

O teste foi adaptado para a realidade do ambiente hospitalar. Os participantes realizaram o percurso de 30 metros no corredor, a caminhar o mais rápido possível, e receberam encorajamento verbal a cada um minuto (Figura 3). Ao término do tempo o participante parava e aguardava até que o avaliador marcasse a sua posição final. Em seguida o número de voltas percorridas é convertido em metros. Os valores de referência de Rikli and Jones (1999) são para população idosa, entretanto sabe-se que percorrer uma distância abaixo de 400 metros nesse teste é um indicador de mobilidade prejudicada, independência limitada e pior prognóstico cirúrgico (Enright et al., 2003).

3.4.4.2. Teste de sentar-levantar 30 segundos

Para avaliar a força dos membros inferiores os participantes realizaram o teste de sentar e levantar. O teste inicia-se com o participante sentado no centro da cadeira (altura 43cm), com as costas direitas, os pés afastados à largura dos ombros e totalmente apoiados no solo, os membros superiores cruzados ao nível dos pulsos e contra o peito (Figura 4). Após a demonstração do teste e uma prática de três repetições, o paciente foi convidado a iniciar o teste propriamente dito. O participante foi instruído para levantar-se de uma cadeira com 35cm a 43cm de altura e sentar-se o máximo de vezes que conseguissem durante 30 segundos (Figura 4). Enquanto controlava o desempenho do participante, para assegurar o maior rigor, o avaliador contabilizou as elevações corretas e pode realizar correções no caso de desempenho deficiente. A pontuação corresponde ao número total de execuções corretas num intervalo de 30 segundos sem auxiliar com os membros superiores. Se o participante estiver a meio da elevação no final dos 30 segundos, esta deve contar como uma elevação Um score abaixo de dez repetições indica um alto risco de queda e foi considerado abaixo do normal (Rikli & Jones, 1999).



Figura 4. Execução do teste de sentar-levantar 30 segundos.

3.4.4.3. Teste de preensão manual

O teste de preensão manual é um instrumento altamente eficaz e de simples aplicação, que permite uma indicação de força geral do individuo. É considerado um robusto preditor de mortalidade, tempo de hospitalização e independência funcional pós-operatória em doentes com cancro (Bentsen, Hansen, Ryg, Giger, & Jeppesen, 2021; Bohannon, 2015; Pottel et al., 2015). O teste foi realizado com o dinamômetro digital (GRIP TK 200) com o participante posicionado conforme ilustrado pela Figura 5, sentado, com o braço dominante encostado na lateral do corpo e com o cotovelo à 90 graus de flexão. A pega foi ajustada à uma largura confortável para garantir que participante posicionasse as quatro falanges nas almofadas do aparelho. O participante foi instruído para fechar o punho, apertando o aparelho com máximo de força por 3 segundos. Realizou o teste 3 vezes, com descanso de 10 a 20 segundos entre as tentativas, tendo sido considerado o valor médio das três tentativas. A média da pontuação abaixo de 21kg para homens e 15kg para mulheres foi considerada abaixo do normal (FREDERIKSEN et al., 2006).



Figura 5. Teste de preensão manual

3.4.4.4. *8 Foot Up-and-go*

O teste 8 *Foot Up-and-go* foi utilizado para avaliar a mobilidade física (velocidade, agilidade e equilíbrio dinâmico) dos participantes (Figura 6). O teste foi iniciado com o participante sentado em uma cadeira e consistiu em: levantar da cadeira, andar 2,44m e voltar à cadeira para sentar-se. O participante foi informado de que se trata de um teste "por tempo", tendo como objetivo a realização do percurso o mais rapidamente possível (sem correr). Após demonstração, o participante experimentou fazer o teste uma vez, realizando de seguida duas vezes o exercício. O melhor resultado é utilizado para medir o desempenho. O resultado correspondeu ao tempo entre o sinal de "partida" até o momento em que o participante se sentou na cadeira.



Figura 6. 8 Foot Up-and-go

3.4.4.5. Velocidade de marcha 5m

A velocidade de marcha (5m) foi avaliada conforme o percurso representado na Figura 7. Consiste em um percurso de 9 metros no qual os dois primeiros e os dois últimos metros são desconsiderados (correspondem ao espaço disponibilizado para aceleração e desaceleração), iniciando-se a contagem do tempo pelo cronómetro após cruzar a linha dos 2 metros e terminando após cruzar a linha dos 7 metros, registando-se o tempo que o participante demorou para percorrer 5 metros em velocidade de caminhada habitual. O participante realizou o teste três vezes, e o resultado do teste foi a média do tempo das três tentativas.

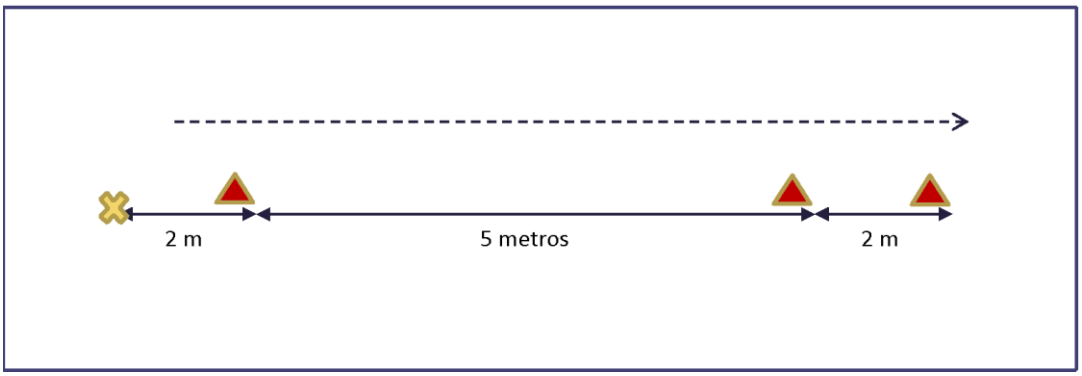


Figura 7 Esquema do teste velocidade de marcha de 5 metros

3.5. Tratamento dos dados e análises estatísticas

Nenhum cálculo de tamanho de amostra foi pré-estabelecido, pois este foi um estudo piloto exploratório que nos permitiu coletar os dados preliminares de que necessitamos para realizar um cálculo preciso do tamanho da amostra para o estudo completo. A normalidade dos dados foi determinada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para variáveis contínuas cujo teste de normalidade foi positivo, utilizou-se média ± desvio padrão (dp). Entretanto, para as variáveis sem

distribuição normal, foram utilizadas mediana e mínimo e máximo. Os dados de variáveis categóricas são apresentados em frequência (n) e percentagem (%).

Foram feitas comparações entre avaliações realizadas na linha de base (AV1) e após terapia neoadjuvante (AV2). Para comparação dos dados pré e pós-intervenção foram utilizados o teste t de Student para medidas repetidas (dados paramétricos) ou o teste de Wilcoxon (dados não-paramétricos). Para comparação dos dados pré e pós-intervenção em função da necessidade de atrasar vs. não atrasar a QT ou em função da necessidade de reduzir vs. não reduzir a dose de QT, foi utilizado o teste ANOVA de medidas repetidas, com correção para as comparações múltiplas (teste de Tukey). Foram realizadas correlações com Coeficiente Quiquadrado os níveis de aptidão física e atraso nos ciclos de QT e redução da dose de QT. Um valor de p bilateral <0,05 foi considerado para indicar significância estatística. As análises estatísticas foram conduzidas com o GraphPad, versão 9.2 (San Diego, California, USA).

Resultados

4.1. Fluxograma

Conforme apresentado na Figura 8, inicialmente foram incluídos 35 doentes diagnosticados com adenocarcinoma do estômago potencialmente ressecável, dos quais cinco agravaram seu estado de saúde, necessitando de progredir diretamente para cirurgia sem o tratamento neoadjuvante. Desta forma, 30 doentes foram elegíveis para o estudo, assinaram o TCLE, realizaram a avaliação inicial (AV1) e iniciaram o tratamento neoadjuvante com QT. Ao concluir esta etapa do tratamento os doentes foram reavaliados, antes da cirurgia (AV2). Entre o momento da AV1 e da AV2 foram registradas nove perdas pelos seguintes motivos: (i) óbitos (n=4), (ii) o dia do estadiamento foi antecipado sem comunicação prévia à equipe de pesquisa (n=2), (iii) recusaram-se a realizar os testes, abandonando o estudo (n=2) e (iv) um doente foi transferido de hospital (n=1). Concluíram a AV1 e a AV2 um total de 21 doentes (N=21).

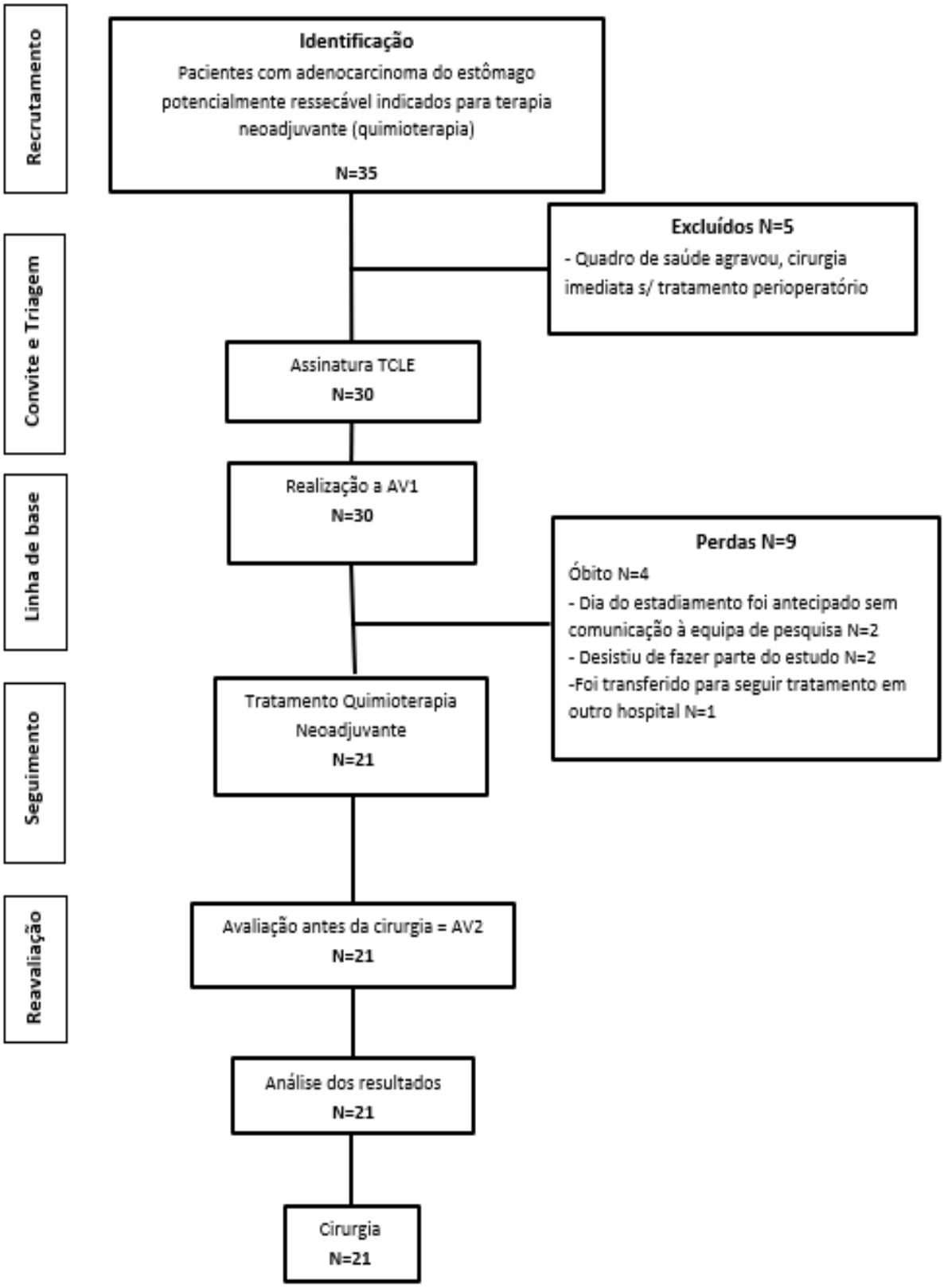


Figura 8. Fluxograma.

4.2 Características da amostra

A Tabela 2 mostra as características sociodemográficas e de saúde dos 21 doentes avaliados antes e depois da QT. Foram considerados os dados amostrais apenas dos participantes que concluíram a AV2. Assim foram exclusas as nove perdas ocorridas entre a AV1 e AV2, pois esses dados poderiam enviesar os resultados (Tully et al., 2020).

Tabela 2. Características sociodemográficas e de saúde dos doentes (N=21)

Variáveis	**Categorias**	**Doentes (N=21)**
Idade, média ± dp		56,9 ± 9,4
Gênero, n (%)	Feminino	7(33,3)
	Masculino	14 (66,7)
Estado Conjugal, n (%)	Divorciado	1 (4,8)
	Casado ou em união estável	19 (90,5)
	Viúvo	1 (4,8)
Grau de Escolaridade, n (%)	Ensino Básico/ 1.º Ciclo	10 (47,6)
	Ensino Básico/ 2.º Ciclo	3 (14,3)
	Ensino Básico/ 3.º Ciclo	3 (14,3)
	Ensino Secundário	3 (14,3)
	Ensino Superior	2 (9,5)
Estadiamento Tc, n (%)	2	2 (9,5)
	2-3	1 (4,8)
	3	7(33,3)
	3-4	4 (19,0)
	4	5 (23,8)
	T não claramente estratificado	1 (4,8)
	Omisso	1 (4,8)
Nc, n (%)	+	12 (57,1)
	0	5 (23,8)
	1	1 (4,8)
	Omisso	3 (14,3)
Mc, n (%)	0	16(76,2)
	1	1 (4,8)
	X	1 (4,8)
	Omisso	3 (14,3)
Número de Comorbidade[1], n (%)	Nenhuma	5 (23,8)
	1	5 (23,8)
	2-3	6 (28,6)
	4-5	5 (23,8)
Tabagismo n (%)	Sim	1 (4,8)
	Parou	9 (42,8)
	Nunca	11 (52,4)

Consumo de bebidas alcóolicas n (%)	Sim Parou Nunca	12 (57,1) 6 (28,6) 3 (14,3)
Número de Medicações para doenças crónicas, n (%)	Nenhuma 1-3 4-5 6-7	2 (9,5) 11 (52,4) 5 (23,8) 3 (14,3)

[1] Média (dp) = 2,0 (1,7) comorbidades

Dois terços dos doentes eram homens e apenas 33,3% de mulheres. A maioria dos participantes (90,5%) eram casados ou viviam numa união estável. No que diz respeito à educação, 61,9% frequentou a escola no máximo até ao Ensino Básico/2º Ciclo. Cinco participantes não tinham qualquer comorbidade (23,8%), cinco tinham apenas uma comorbidade e 11 tinham duas ou mais. A maioria dos doentes (52,4%) tomava de forma habitual entre um e três medicamentos por dia. Quase 60% dos participantes consumiam bebidas alcoólicas de forma regular e 52,4% referiram que nunca fumaram.

4.3 Descrição dos efeitos da QT

Quanto aos efeitos adversos, o mais frequente foi a neutropenia, afetando 66,7% dos participantes, seguido de neuropatia (57,1%), astenia (47,6%) e náusea (47,6%) (Figura 9). A frequência de efeitos adversos por doente está apresentada no histograma (Figura 10), onde é possível verificar que os doentes tiveram em média 5,6 (dp 3,0) efeitos adversos. Somente um paciente não apresentou nenhum efeito adverso, enquanto três pacientes apresentaram dez eventos.

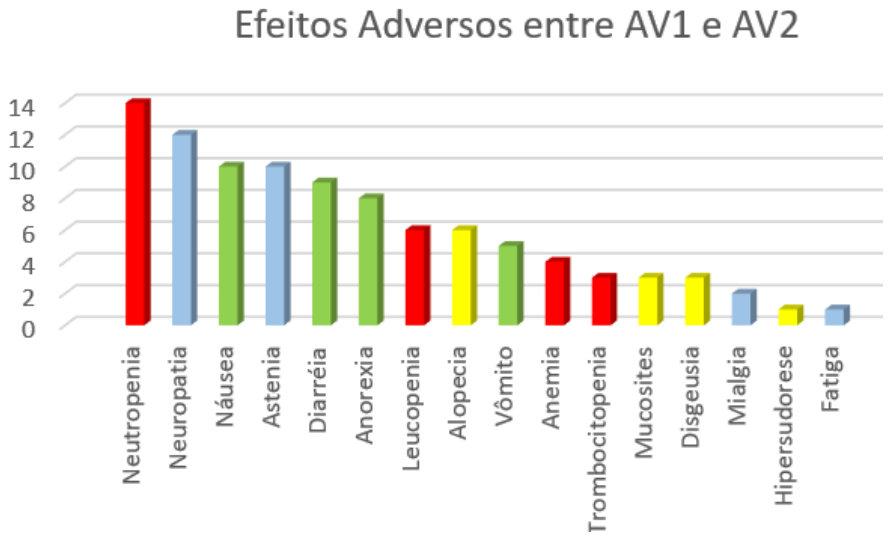


Figura 9. Efeitos Adversos da QT entre AV1 e AV2 (N=21).

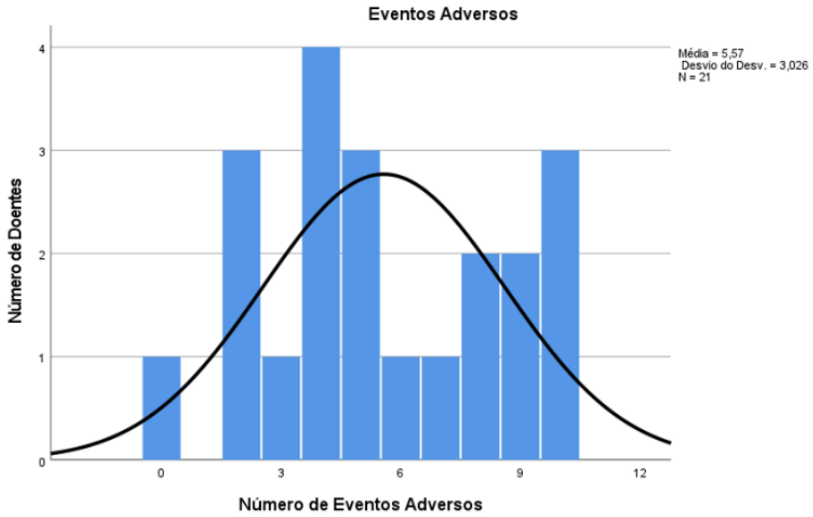
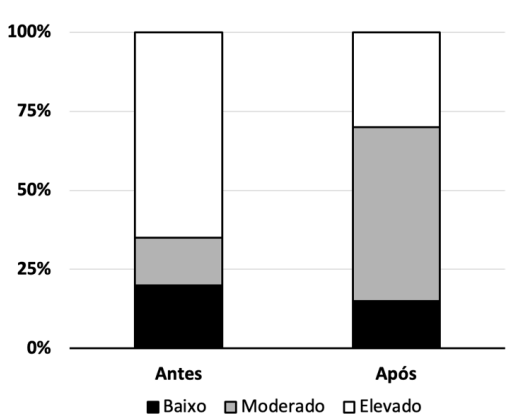


Figura 10. Histograma da Frequência dos Eventos Adversos (N=21).

Por consequência dos efeitos adversos, 9 participantes tiveram necessidade de reduzir a dose e 11 participantes necessidade de atrasar pelo menos 1 ciclo de QT.

4.4 Impacto da QT no nível de atividade Física

Na Figura 11 está apresentado o nível de atividade física (AF) classificado em: (i) baixo, (ii) moderado e (iii) elevado, nos momentos antes (AV1) e depois (AV2) da quimioterapia neoadjuvante. O gráfico indica que antes da QT (AV1) mais de 60% dos pacientes tinham níveis elevados de atividade física; enquanto na avaliação após QT (AV2), mais de 50% dos doentes apresentaram um nível de AF moderado. No quadro exposto nessa mesma figura, observa-se que a maioria dos pacientes não apresentou alterações nos seus níveis de AF entre AV1 e AV2, sendo que 2 doentes mantiveram seu nível baixo, 2 mantiveram o nível moderado e 6 doentes mantiveram seus níveis de AF elevados. Dos que sofreram alterações, 6 apresentaram redução (elevado para moderado) e apenas 2 reportaram aumento (de baixo para moderado).



Participante	ANTES	APÓS		Atraso QT	Redução Dose QT
1	ELEVADO	ELEVADO	→	SIM	SIM
2	ELEVADO	MODERADO	↓	NÃO	SIM
3	OMISSO	OMISSO	x	SIM	SIM
4	ELEVADO	ELEVADO	→	SIM	SIM
5	BAIXO	BAIXO	→	SIM	SIM
6	ELEVADO	ELEVADO	→	NÃO	NÃO
7	MODERADO	MODERADO	→	NÃO	NÃO
8	ELEVADO	ELEVADO	→	SIM	NÃO
9	ELEVADO	MODERADO	↓	SIM	SIM
10	BAIXO	MODERADO	↑	NÃO	NÃO
11	ELEVADO	MODERADO	↓	NÃO	SIM
12	ELEVADO	MODERADO	↓	SIM	SIM
13	MODERADO	MODERADO	→	SIM	NÃO
14	ELEVADO	MODERADO	↓	NÃO	NÃO
15	BAIXO	BAIXO	→	SIM	
16	ELEVADO	MODERADO	↓	NÃO	NÃO
17	BAIXO	MODERADO	↑	SIM	SIM
18	ELEVADO	BAIXO		SIM	NÃO
19	ELEVADO	ELEVADO	→	SIM	NÃO
20	MODERADO	MODERADO	→	SIM	NÃO
21	ELEVADO	ELEVADO	→	NÃO	NÃO

Figura 11. Níveis de atividade física antes e depois da QT (N=21).

4.5 Impacto da QT nas medidas antropométricas e aptidão física.

A Figura 12 apresenta o impacto da QT nas medidas antropométricas [Peso corporal (Kg), IMC (Kg/m2), perímetro do gémeo direito (cm)]. Tanto o peso corporal quanto o IMC não apresentaram diferença significativa antes e depois da QT (p > 0,05). Porém, verificou-se uma redução significativa do perímetro do gémeo direito entre a AV1 e AV2 (p = 0,0046).

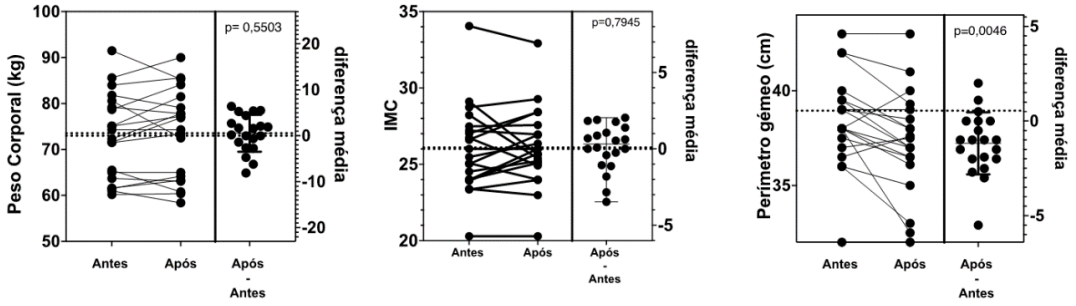
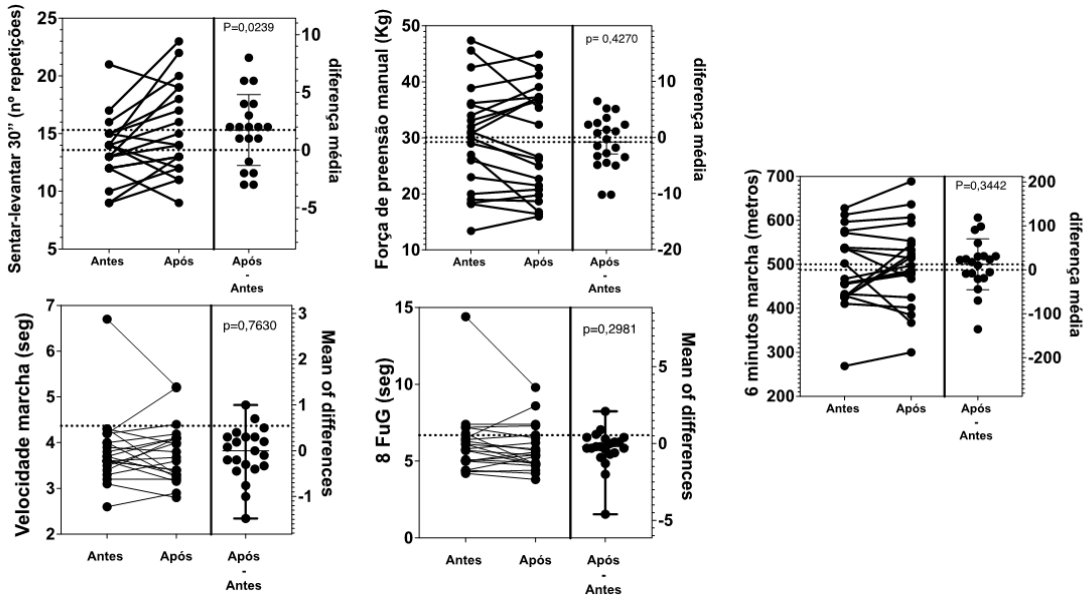


Figura 12. Impacto da QT nas medidas antropométricas (N=21).

O impacto da QT na aptidão física é apresentado na Figura 13. Verificou-se um aumento significativo do número de repetições (p = 0,02) no teste de sentar e levantar durante 30 segundos. Nos demais testes, força de preensão manual (Kg), velocidade da marcha (m/seg), 8 FuG (seg) e seis minutos marcha



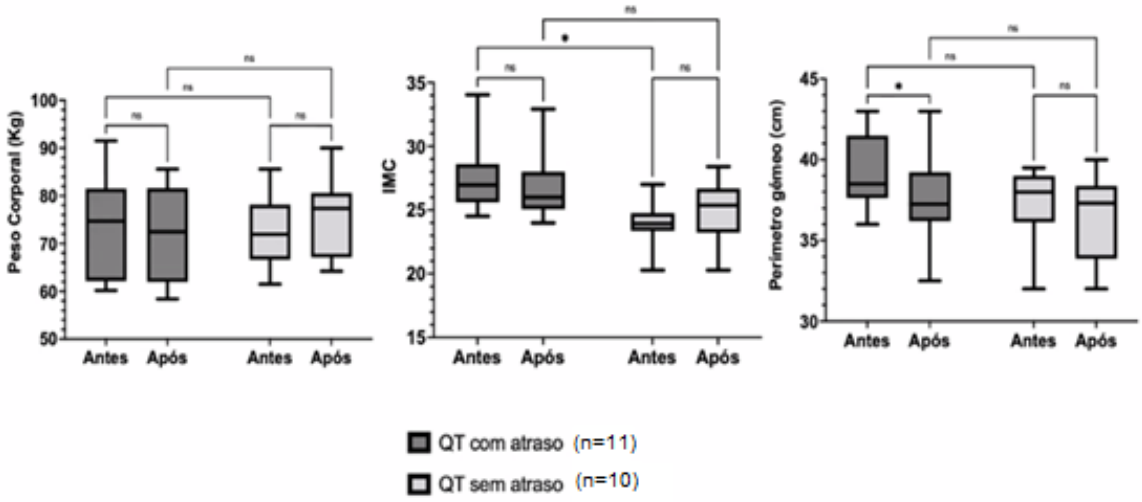
(m) não houve diferença significativa (p > 0,05).

Figura 13. Impacto da QT na aptidão física (N=21).

Nas figuras 14 a 17, estão apresentados gráficos representativos do impacto da quimioterapia nas variáveis que compõe a antropometria e aptidão físicas em relação ao antes e depois da QT (AV1 e AV2, respetivamente) com a subanálise em função da necessidade de atrasar pelo menos um ciclo da QT ou não; e subanálise com a necessidade de ajustes da dose de QT. Utilizou-se como recurso o gráfico boxplot que facilita a comparação de variáveis com subgrupos, onde os boxes mais próximos ao eixo Y, representam o subgrupo com atraso de QT e o subgrupo que realizou ajustes da dose de QT.

Houve semelhança nas medianas do peso corporal (Kg) entre o grupo que atrasou pelo menos uma vez o ciclo da QT e o que não atrasou (p > 0,05) (Figura 14). Verificou-se que o grupo que atrasou pelo menos uma vez o ciclo da QT tinha um IMC basal (pré-QT) significativamente superior ao grupo que não

atrasou a QT (p < 0,05). Relativamente ao perímetro do gémeo, embora não se tenham verificado diferenças entre os grupos, o IMC (p > 0,05); grupo que atrasou a QT apresentou uma redução significativa deste parâmetro após o tratamento.

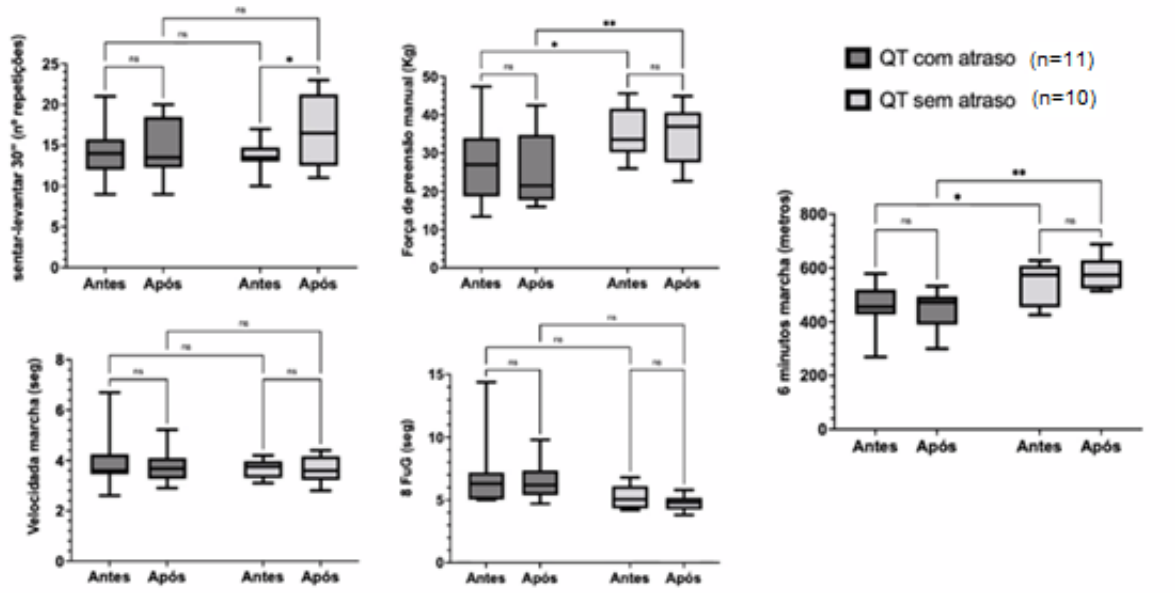


(*) = p < 0.05

Figura 14. Impacto da QT nas medidas antropométricas: subanálise em função da necessidade de atrasar a QT.

A Figura 15 apresenta as análises do impacto da quimioterapia na aptidão física com a subanálise em função da necessidade de atrasar pelo menos um ciclo da QT ou não. No teste sentar e levantar, o grupo que não atrasou o tratamento quimioterápico (n=10), aumentou significativamente o número de repetições no período pós-QT (p < 0,05); o mesmo não ocorreu no outro grupo (n=11) (p > 0,05). No teste de preensão manual, não houve diferença intra-grupo entre o antes e depois da QT (p > 0,05). Porém, verificou-se que aqueles que não atrasaram a QT (n=10) apresentavam níveis de força no momento pré (p<0.05) e pós-QT (p<0,01) significativamente superiores, quando comparados com o grupo que teve atraso na QT (n=11). Resultado semelhante ocorreu com o teste de seis minutos marcha, onde não houve diferença significativa dentro dos subgrupos (p > 0,05), mas com o subgrupo que não atrasou o ciclo de QT (n=10) apresentar maior distância percorrida tanto na AV1 (p<0,05) quanto na AV2 (p<0,01) quando comparada ao subgrupo de pacientes que tiveram atrasos

da QT (n=11). Quanto aos testes de velocidade de marcha e 8FuG tiveram comportamentos semelhantes entre si, não havendo nenhuma diferença significativa intra ou entre os subgrupos (p > 0,05).



(*) = p < 0.05

(**) = p < 0-01

Figura 15. Impacto da QT na aptidão física: subanálise em função da necessidade de atrasar a QT.

Ao testar o impacto da QT nas medidas antropométricas em função da necessidade de reduzir a dose de quimioterapia (Figura 16), verificamos que o mesmo foi nulo, ou seja, não houve diferença do peso corporal, IMC e do perímetro do gêmeo antes e depois da QT tanto no grupo o que precisou reduzir a dose de QT (n=9) como no grupo que não precisou ajustar a dose de QT (n=12).

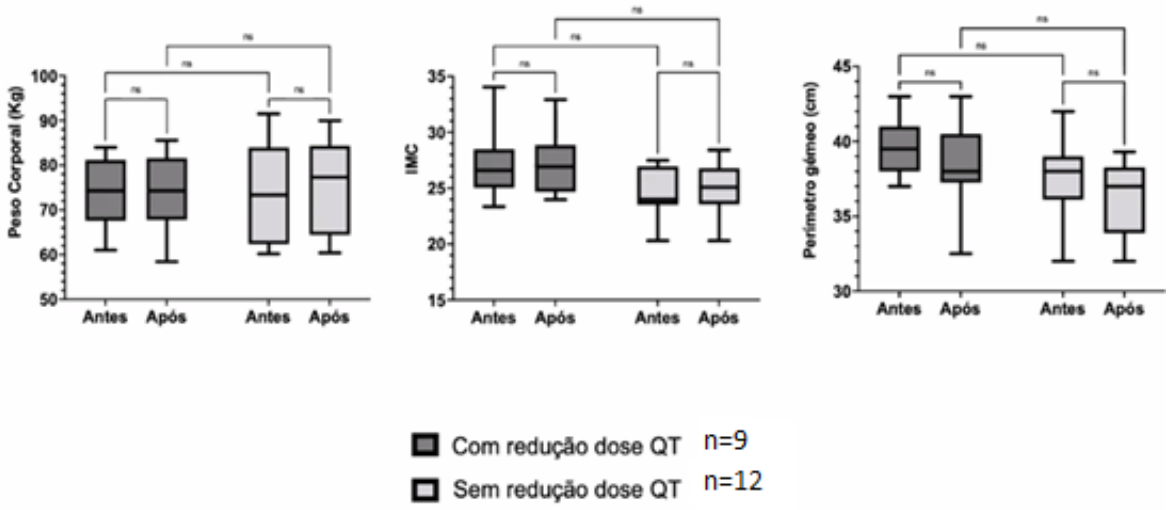
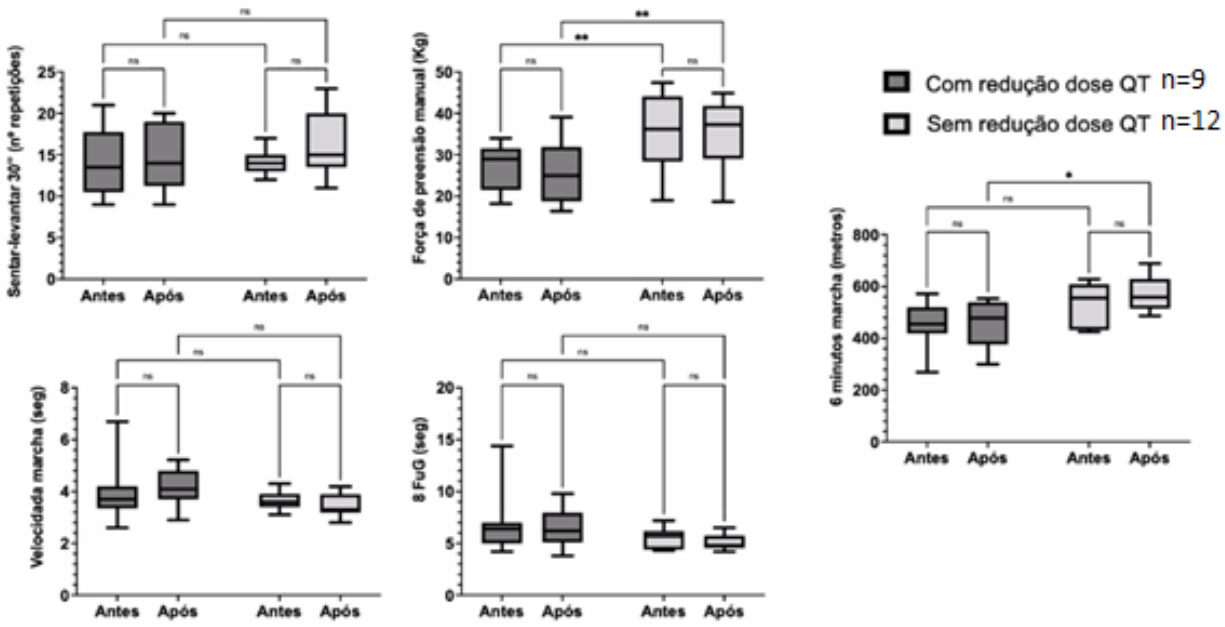


Figura 16. Impacto da QT nas medidas antropométricas: subanálise em função da necessidade de reduzir a dose de QT.

Na análise do impacto da QT na aptidão física em função da necessidade de reduzir a dose de QT, não se observaram diferenças nos testes de sentar-levantar, velocidade da marcha ou 8FuG ($p>0,05$). Entretanto, foi possível verificar que o grupo que precisou fazer ajustes na dose de QT(n=9), apresentou valores de força de preensão manual significativamente mais baixos tanto antes da QT ($p<0,01$) como após a QT ($p<0,01$) quando comparados ao grupo que não realizou ajustes de dose (n=12). No teste de 6 minutos de marcha, apesar de não ter diferenças na linha de base entre os grupos, os participantes que precisaram de ajustes de dose (n=9) apresentaram valores inferiores da distância percorrida na AV2 quando comparadas ao grupo que não fez ajustes na quimioterapia (n=12), ($p<0.05$).



(*) = p < 0.05

(**) = p < 0.01

Figura 17. Impacto da QT na aptidão física: subanálise em função da necessidade de reduzir a dose de QT

Discussão

O nosso estudo teve como objetivo caracterizar o impacto da terapia neoadjuvante com FLOT na aptidão física e nível de atividade física de doentes com cancro gástrico. Os nossos resultados sugerem que a quimioterapia neoadjuvante não afetou negativamente a aptidão física, provocou diminuição do perímetro do gémeo e levou à diminuição dos níveis de atividade física (transição de nível elevado para moderado). Verificamos ainda que o subgrupo de indivíduos que não tiveram necessidade de reduzir a dose de QT (n=12) ou que não tiveram necessidade de atrasar a QT (n=10), diferenciavam-se dos demais pelos níveis mais elevados de força dos membros superiores e pela maior distância percorrida no teste de 6 minutos marcha no período pré e pós-QT.

Neste estudo dos 35 doentes com adenocarcinoma do estômago potencialmente ressecável, cinco pioraram o seu estado de saúde e foram encaminhados diretamente para a cirurgia sem tratamento neoadjuvante e, quatro faleceram. No estudo de Catenacci et al. (2020) um (3%) paciente morreu após completar a quimioterapia neoadjuvante enquanto aguardava a cirurgia. O cancro pode ser agressivo e ter rápida evolução, e os tumores, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo, invadindo tecidos e órgãos vizinhos ou distantes o que se chama de metástase(s) (Smyth et al., 2017).

O processo de estadiamento, re-estadiamento e evolução da doença podem fazer com que haja uma mudança no cronograma de tratamento indo ao encontro das necessidades de saúde do doente. No presente estudo, alguns doentes necessitaram antecipar o procedimento de estadiamento sendo que em dois casos não foi possível realizar a AV1 a tempo.

Uma vez que o adenocarcinoma do estômago é um dos mais agressivos entre os cancros, e de rápida evolução, há de se esperar que os doentes sofram com esta situação e se sintam mais fragilizados. No nosso estudo, dois doentes desistiram de participar. No estudo de Al-Batran et al. (2019), os motivos mais comuns para a interrupção da quimioterapia foram pelo pedido dos doentes 59 (17%); progressão da doença, falta de eficácia ou morte precoce 46 (13%); seguido de toxicidade 35 (10%) dos pacientes.

A idade média dos doentes foi de 56,9 ± 9,4 anos, menor quando comparada à outros estudos com o mesmo público (Al-Batran et al., 2019; Catenacci et al., 2020; Jack et al., 2014). Entretanto, a proporção de homens (66,7%) foi semelhante aos estudos de Catenacci et al. (2020) e Al-Batran et al. (2019) com pacientes com cancro gástrico ambos com 75% de homens.

Grande parte dos nossos doentes apresentou Tc 3 ou 4, n=16 (76,1%) e a presença de linfonodos ocorreu em 13 doentes (61,9%), conforme a Classificação dos Tumores Malignos (TNM). Dados semelhantes foram encontrados nos estudos de (Al-Batran et al., 2019; Catenacci et al., 2020) nos quais o T mais frequente também foi o T3 86% e 75% respetivamente; e o N 75% e 78% respetivamente.

Embora o tabagismo seja um importante fator de risco para o adenocarcinoma do estômago, o álcool não parece aumentar substancialmente o risco (Anderson et al., 2007; Cook et al., 2014; Thrift, 2021). Contudo, o predomínio no nosso estudo foi de doentes que declararam nunca terem fumado 11(52,4%) e, em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, 57,1% dos doentes informaram que tinham como hábito a ingestão de bebidas alcoólicas.

Os efeitos adversos foram coletados de acordo com a frequência, sem a especificação do grau de intensidade dos mesmos. 95% dos pesquisados apresentaram ao menos um efeito adverso à quimioterapia neoadjuvante e houve uma média de 5,6 ± 3 efeitos adversos por doente pesquisado. Somente um paciente não apresentou nenhum efeito adverso, enquanto três pacientes apresentaram dez efeitos. Os efeitos adversos mais frequentes no nosso estudo foram: neutropenia (66,7%), neuropatia (57,1%), astenia (47,6%); náusea (47,6%), diarreia (42,8%), vômitos (23,8%), trombocitopenia (14,3%), anemia (19,0%), entre outros (APÊNDICE 5).

A literatura mostra resultados semelhantes aos nossos quanto aos efeitos adversos, Sinclair et al. (2016) da mesma forma, identificaram a neutropenia como efeito adverso mais frequente (17%), seguidos de diarreia (13%) e fadiga (10%), todavia o regime quimioterápico era diferente (MAGIC). No estudo de

Tatematsu et al. (2013), 83% dos pacientes com cancro esofagogástrico de células escamosas apresentaram ao menos um efeito adverso. Pacientes tratados com FLOT apresentaram algum tipo de toxicidade (57,1% apontaram três ou mais sintomas), no entanto, os efeitos colaterais foram geralmente controláveis, sendo que o regime FLOT foi considerado superior ao ECF/ECX em todos os subgrupos relevantes e é hoje amplamente considerado como o regime de quimioterapia perioperatória de escolha no adenocarcinoma do estômago. (Lorenzen et al., 2020).

Segundo Zhang et al. (2020) os efeitos adversos mais comuns, nos pacientes que realizaram tratamento neoadjuvante tipo QT regime FLOT, foram os de grau 3/4: neutropenia (30.4%), leucopenia (17.4%), náusea (17.4%), anemia (13%), anorexia (13%), e vômito (8.7%). O estudo de Smyth et al. (2017) refere que é mais comum a fadiga ocorrer devido à anemia na presença de hemorragia oculta, crónica, ou devido à carga da doença, contudo a anemia ocorreu em 19% dos participantes do nosso estudo, a fadiga em 4,8% e a astenia em 47,6%.

Após o refluxo, a obesidade, principalmente a visceral, é o segundo fator de risco mais forte para o esôfago de Barrett/adenocarcinoma esofágico e estes apresentam sinergia (Anderson et al., 2007; Stein, El-Serag, Kuczynski, Kramer, & Sampliner, 2005). No nosso estudo, os doentes apresentaram sobrepeso na AV1 e AV2. Note-se que a síndrome metabólica relacionada com a obesidade é também um fator de risco para o esófago de Barrett, independentemente dos sintomas do refluxo (Leggett et al., 2013).

No estudo de Jack et al. (2014) apesar da média de idade ser mais elevada 67,5±10,0 vs. 56,9±9,4 anos, as principais medidas antropométricas do estudo foram semelhantes altura 169,0± 8,5 vs 167,7±11,4 cm; peso 75,7±15,7 vs 73,0±9,2 kg e IMC 26,6±5,1 vs. 26,0±2,9 kg/m2, cuja classificação também é sobrepeso. Já a medição do perímetro do gémeo direito não foi apresentada no estudo.

A redução do perímetro do gêmeo direito foi a única mudança antropométrica encontrada neste estudo, após a quimioterapia neoadjuvante. Segundo a literatura, o perímetro do gêmeo está relacionado com a massa corporal e, a redução do mesmo pode indicar a diminuição da massa corporal, fator inerente à aptidão física e nível de atividade física em pacientes submetidos à quimioterapia (Sandini et al., 2018). Essa redução do perímetro pode ser indicativo de perda de tecido muscular e, principalmente mudança da composição corporal, uma vez que o IMC permaneceu sem mudanças significativas.

Doentes com cancro gastroesofágico apresentam, frequentemente, perda de peso no momento do diagnóstico – um indicador de desnutrição ou risco de desenvolver desnutrição. Desnutrição e sarcopenia (particularmente massa corporal magra reduzida) têm influência prognóstica sobre os resultados em todas os estágios da doença (Anandavadivelan & Lagergren, 2016; Miyamoto et al., 2015; Sandini et al., 2018)

O envolvimento de uma equipe multimodal no tratamento dos pacientes oncológicos aumenta a chance de resultado bem-sucedido. (Zhao, He, Zheng, Zhang, & Chen, 2012). O estudo de Galvao, Taaffe, Spry, Joseph, and Newton (2010) demonstrou que um programa de exercício combinado para doentes oncológicos contribuiu para o aumento da força muscular, função física em pacientes com cancro de próstata.

No que se refere ao nível de atividade física dos doentes, houve mudança significativa entre a AV1 e a AV2. Resultado que contrasta com os de Guinan et al. (2018) e Tatematsu et al. (2013) que também utilizaram o IPAQ para avaliar o nível de atividade física dos pacientes com cancro esfagogástrico e não encontraram diferenças nos momentos pré e pós QT neoadjuvante.

Os níveis de atividade física dos pesquisados não apresentaram relação com adiamento dos ciclos e/ou redução das doses que quimioterapia neoadjuvante. O IPAQ, utilizado para a avaliação do nível de atividade física é um instrumento validade e confiável, apesar disso, como não se trata de uma

ferramenta de avaliação direta da atividade física real, apesar de ser validado e confiável, os dados por si só foram provavelmente insuficientes para tirar conclusões definitivas de que os pacientes mantiveram seus níveis de atividade física durante a NAC.

O teste de sentar-levantar 30” é um forte indicativo de força dos membros inferiores. Para indivíduos saudáveis, acima de 60 anos, Santos et al. (2013) estabeleceu que o ponto de corte para determinar prejuízos nas atividades de vida diária é de 14 repetições para homens e 10 repetições para mulheres. No nosso estudo encontramos aumento no número de repetições neste teste entre a AV1 (13,9±3) e a AV2 (15,6±4) o que pode ser indicativo de uma melhora da força dos membros inferiores. É interessante salientar que na subanálise verificamos que essa melhoria ocorreu no grupo que não precisou atrasar nenhum ciclo de quimioterapia.

O 6MWT é atualmente considerado o padrão de referência na avaliação funcional (Chen et al., 2018; Holland et al., 2014). A capacidade de percorrer uma distância é uma maneira barata de avaliar a capacidade física e aumento na 6MWD pode indicar uma boa resposta ao tratamento com melhora global da capacidade funcional, além de ser utilizado também como parâmetro para progressão das atividades físicas dependendo se houve uma melhora ou um declínio na sua distância percorrida (Britto et al., 2013; Poole-Wilson, 2000).

Os doentes do presente estudo percorreram em média 491,9 ± 87,4 metros na AV1 e 500,1 ± 94,5 metros na AV2. Esses valores estão naturalmente abaixo do valor médio de 610,9 ± 53,3 metros encontrado por M. J. Oliveira et al. (2019) em portugueses saudáveis, entre os 50 aos 60 anos, no período de dezembro de 2017 e janeiro de 2019.

Estudos que investigaram a capacidade funcional, em pacientes com cancro esofagogástrico, através do 6MWT não encontraram mudanças na capacidade funcional de pacientes submetidos a QT neoadjuvante (Guinan et al., 2018; Tatematsu et al., 2013). Os participantes do nosso estudo tampouco apresentaram diferenças significativas na distância percorrida no 6MWT antes e

após a QT neoadjuvante. Entretanto, nas subanálises, conseguimos verificar que o grupo que não precisou adiar a QT (n=11) apresentou tanto na linha de base como na AV2 uma média significativamente superior na distância percorrida, além disso os doentes que reduziram a dose de QT (N=9) foram os que apresentaram pior resultado no 6MWT da AV2.

A maioria dos estudos que utilizaram um teste de esforço cardiopulmonar em laboratório (CPET) para avaliar a capacidade aeróbia (VO2 pico e limiar anaeróbio) nos pacientes com cancro gástrico antes e depois da QT neoadjuvante constataram uma diminuição significativa da capacidade aeróbica. (Jack et al., 2014; Liedman, Johnsson, Merke, Ruth, & Lundell, 2001; Navidi et al., 2018; Sinclair et al., 2016; von Dobeln et al., 2016). Entretanto, (Drummond et al., 2018) em um estudo recente utilizou o CPET e, não constatou diferenças significativas capacidade aeróbia antes e depois da QT neoadjuvante mesmo útilizando outro instrumento.

Conclusão e Considerações Finais

Foi importante caracterizar a aptidão física e o nível de atividade física antes e após a terapia neoadjuvante em pacientes com adenocarcinoma de estômago a fim de identificar as necessidades desses doentes e propor intervenções efetivas que possam vir a otimizar o tratamento dos mesmos. Com base nos nossos objetivos foi possível concluir que:

- A quimioterapia neoadjuvante com regime FLOT interferiu nos níveis de atividade física dos pacientes com adenocarcinoma do estômago;
- A maioria dos parâmetros de aptidão física não sofreram alterações significativas no período pré e pós terapia neoadjuvante, apenas o teste de sentar-levantar 30” apresentou aumento significativo no número de repetições pré e pós quimioterapia neoadjuvante;
- O perímetro dos gêmeos reduziu e essa foi a única mudança antropométrica encontrada no nosso paciente após a quimioterapia neoadjuvante;
- Doentes que tinham melhores níveis iniciais de aptidão física antes de começar a QT demonstraram suportar melhor o tratamento (tiveram menos ajustes e/ou menos atrasos nos ciclos de quimioterapia);
- O grupo com pacientes que reduziram a dose de QT apresentou diferenças significativamente menor no perímetro do gêmeo direito na AV2, quando comparados aos doentes do grupo que não precisou reduzir a dose;
- Força de preensão manual era maior no grupo que não precisou reduzir a dose de QT e no grupo que não teve atraso nos ciclos de QT;
- A distância percorrida no 6MWT foi maior na AV2 dos pacientes que não precisaram reduzir a dose de QT.

Os resultados do presente estudo reforçam a importância de implementar programas dirigidos à melhoraria dos níveis de aptidão física dos doentes oncológicos, até mesmo antes do início da quimioterapia neoadjuvante a fim de

aumentar as reservas fisiológicas para que os doentes tenham mais sucesso no decorrer do tratamento do adenocarcinoma do estômago.

Referências Bibliográficas

(IPAQ), I. P. A. Q. (2005). Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Retrieved 7/7/2020 from https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbnx0aGVpcGFxfGd4OjE0NDgxMDk3NDU1YWRlZTM

Al-Batran, S.-E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T. O., Meiler, J., Kasper, S., Kopp, H.-G., Mayer, F., Haag, G. M., Luley, K., Lindig, U., Schmiegel, W., Pohl, M., Stoehlmacher, J., Folprecht, G., Probst, S., Prasnikar, N., Fischbach, W., Mahlberg, R., Trojan, J., Koenigsmann, M., Martens, U. M., Thuss-Patience, P., Egger, M., Block, A., Heinemann, V., Illerhaus, G., Moehler, M., Schenk, M., Kullmann, F., Behringer, D. M., Heike, M., Pink, D., Teschendorf, C., Löhr, C., Bernhard, H., Schuch, G., Rethwisch, V., von Weikersthal, L. F., Hartmann, J. T., Kneba, M., Daum, S., Schulmann, K., Weniger, J., Belle, S., Gaiser, T., Oduncu, F. S., Güntner, M., Hozaeel, W., Reichart, A., Jäger, E., Kraus, T., Mönig, S., Bechstein, W. O., Schuler, M., Schmalenberg, H., & Hofheinz, R. D. (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

Anandavadivelan, P., & Lagergren, P. (2016). Cachexia in patients with oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol, 13*(3), 185-198. doi:10.1038/nrclinonc.2015.200

Anderson, L., Watson, R. P., Murphy, S. J., Johnston, B. T., Comber, H., Guigan, J. M., . . . Murray, L. J. (2007). Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: Results from the FINBAR study. *World Journal of Gastroenterology, 14*(1007-9327), 1585-1594.

Arnold, M., Park, J. Y., Camargo, M. C., Lunet, N., Forman, D., & Soerjomataram, I. (2020, May). Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut, 69*(5), 823-829. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320234

Basta, Y. L., Bolle, S., Fockens, P., & Tytgat, K. (2017, Sep). The Value of Multidisciplinary Team Meetings for Patients with Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol, 24*(9), 2669-2678. https://doi.org/10.1245/s10434-017-5833-3

Benedetti, T. R. B., Antunes, P. d. C., Mazo, G. Z., & Petroski, É. L. (2007). Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*(13), 11-16.

Bentsen, K. K., Hansen, O., Ryg, J., Giger, A. W., & Jeppesen, S. S. (2021, Jul 5). Combination of the G-8 Screening Tool and Hand-Grip Strength to Predict Long-Term Overall Survival in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Undergoing Stereotactic Body Radiotherapy. *Cancers (Basel), 13*(13). https://doi.org/10.3390/cancers13133363

Bohannon, R. W. (2015, Sep). Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 18*(5), 465-470. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000202

Bor, P., Kingma, B. F., Kerst, A., Steenhagen, E., Ruurda, J. P., van Hillegersberg, R., . . . Veenhof, C. (2021). Decrease of physical fitness during neoadjuvant chemoradiotherapy predicts the risk of pneumonia after esophagectomy. *Dis Esophagus*. doi:10.1093/dote/doab008

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018, Nov). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin, 68*(6), 394-424. https://doi.org/10.3322/caac.21492

Britto, R. R., Probst, V. S., de Andrade, A. F., Samora, G. A., Hernandes, N. A., Marinho, P. E., . . . Parreira, V. F. (2013). Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther, 17*(6), 556-563. doi:10.1590/S1413-35552012005000122

Catenacci, D. V. T., Chase, L., Lomnicki, S., Karrison, T., de Wilton Marsh, R., Rampurwala, M. M., . . . Posner, M. C. (2020). Evaluation of the Association of Perioperative UGT1A1 Genotype-Dosed gFOLFIRINOX With Margin-Negative Resection Rates and Pathologic Response Grades Among Patients With Locally Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Netw Open, 3*(2), e1921290. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.21290

Chen, Y. W., Wang, C. Y., Lai, Y. H., Liao, Y. C., Wen, Y. K., Chang, S. T., Huang, J. L., & Wu, T. J. (2018, Jan). Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure. *Medicine (Baltimore), 97*(4), e9629. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009629

Cook, M. B., Corley, D. A., Murray, L. J., Liao, L. M., Kamangar, F., Ye, W., . . . Vaughan, T. L. (2014). Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One, 9*(7), e103508. doi:10.1371/journal.pone.0103508

Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjostrom, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., . . . Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc, 35*(8), 1381-1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB

Cummings, D., Wong, J., Palm, R., Hoffe, S., Almhanna, K., & Vignesh, S. (2021, Feb 2). Epidemiology, Diagnosis, Staging and Multimodal Therapy of Esophageal and Gastric Tumors. *Cancers (Basel), 13*(3). https://doi.org/10.3390/cancers13030582

Enright, P. L., McBurnie, M. A., Bittner, V., Tracy, R. P., McNamara, R., Arnold, A., Newman, A. B., & Cardiovascular Health, S. (2003, Feb). The 6-min walk test: a

quick measure of functional status in elderly adults. *Chest, 123*(2), 387-398. https://doi.org/10.1378/chest.123.2.387

Fornaro, L., Spallanzani, A., de Vita, F., D'Ugo, D., Falcone, A., Lorenzon, L., Tirino, G., Cascinu, S., & Gain. (2021, Mar 15). Beyond the Guidelines: The Grey Zones of the Management of Gastric Cancer. Consensus Statements from the Gastric Cancer Italian Network (GAIN). *Cancers (Basel), 13*(6). https://doi.org/10.3390/cancers13061304

FREDERIKSEN, H., HJELMBORG, J., MORTENSEN, J., MCGUE, M., VAUPEL, J. W., & CHRISTENSEN, K. (2006). Age Trajectories of Grip Strength: Cross-Sectional and Longitudinal Data Among 8,342 Danes Aged 46 to 102. *16*(7), 554–562.

Galvao, D. A., Taaffe, D. R., Spry, N., Joseph, D., & Newton, R. U. (2010). Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol, 28*(2), 340-347. doi:10.1200/JCO.2009.23.2488

Gibson, A. L., Wagner, D. R., & Heyward, V. H. (2019). *Advanced Fitness Assessment and Exercise Prescription*. Human Kinetics.

Guinan, E. M., Forde, C., O'Neill, L., Gannon, J., Doyle, S. L., Valkenet, K., Trappenburg, J. C. A., van Hillegersberg, R., Ravi, N., Hussey, J. M., & Reynolds, J. V. (2019, Feb 1). Effect of preoperative inspiratory muscle training on physical functioning following esophagectomy. *Dis Esophagus, 32*(2). https://doi.org/10.1093/dote/doy091

Guralnik, J. M., Branch, L. G., Cummings, S. R., & Curb, J. D. (1989). Physical Performance Measures in Aging Research. *Journal of Gerontology. MEDICAL SCIENCES, 44*(5), 141-146.

Hagstromer, M., Oja, P., & Sjostrom, M. (2006). The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr, 9*(6), 755-762. doi:10.1079/phn2005898

Hallal, P. C., & Victora, C. G. (2004). Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc, 36*(3), 556. doi:10.1249/01.mss.0000117161.66394.07

Heldens, A. F. J. M., Bongers, B. C., de Vos-Geelen, J., Minis-Rutten, I. J., Stassen, L. P., Buhre, W. F., & van Meeteren, N. L. (2021). Physical Fitness and Skeletal Muscle Mass During Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: An Observational Study. *Rehabilitation Oncology, 39*(4), E73-E82.

Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., McCormack, M. C., Carlin, B. W., Sciurba, F. C., Pitta, F., Wanger, J., MacIntyre, N., Kaminsky, D. A., Culver, B. H., Revill, S. M., Hernandes, N. A., Andrianopoulos, V., Camillo, C. A., Mitchell, K. E., Lee, A. L., Hill, C. J., & Singh, S. J. (2014, Dec). An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J, 44*(6), 1428-1446. https://doi.org/10.1183/09031936.00150314

Horowitz, M., Neeman, E., Sharon, E., & Ben-Eliyahu, S. (2015, Apr). Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol, 12*(4), 213-226. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.224

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, Oct). The effect of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness and survival in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol, 40*(10), 1313-1320. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.010

Joshi, S. S., & Badgwell, B. D. (2021). Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin, 71*(3), 264-279. doi:10.3322/caac.21657

Kochi, M., Fujii, M., Kanamori, N., Mihara, Y., Funada, T., Tamegai, H., Watanabe, M., Takayama, Y., Suda, H., & Takayama, T. (2017, Feb). Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy With S-1 and CDDP in Patients With Lymph Node Metastatic Stage II or III Gastric Cancer. *Am J Clin Oncol, 40*(1), 17-21. https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000058

Leggett, C. L., Nelsen, E. M., Tian, J., Schleck, C. B., Zinsmeister, A. R., Dunagan, K. T., . . . Iyer, P. G. (2013). Metabolic syndrome as a risk factor for Barrett esophagus: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc, 88*(2), 157-165. doi:10.1016/j.mayocp.2012.09.017

Li, Z. Y., Koh, C. E., Bu, Z. D., Wu, A. W., Zhang, L. H., Wu, X. J., Wu, Q., Zong, X. L., Ren, H., Tang, L., Zhang, X. P., Li, J. Y., Hu, Y., Shen, L., & Ji, J. F. (2012, Jun 15). Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol, 105*(8), 793-799. https://doi.org/10.1002/jso.23009

Liedman, B., Johnsson, E., Merke, C., Ruth, M., & Lundell, L. (2001). Preoperative Adjuvant Radiochemotherapy May Increase the Risk in Patients Undergoing Thoracoabdominal Esophageal Resections. *Digestive Surgery*, 169-175.

Lorenzen, S., Biederstadt, A., Ronellenfitsch, U., Reissfelder, C., Monig, S., Wenz, F., . . . Hofheinz, R. D. (2020). RACE-trial: neoadjuvant radiochemotherapy versus

chemotherapy for patients with locally advanced, potentially resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction - a randomized phase III joint study of the AIO, ARO and DGAV. *BMC Cancer, 20*(1), 886. doi:10.1186/s12885-020-07388-x

Loughney, L., West, M. A., Dimitrov, B. D., Kemp, G. J., Grocott, M. P., & Jack, S. (2017). Physical activity levels in locally advanced rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiotherapy and an exercise training programme before surgery: a pilot study. *Perioper Med (Lond), 6*, 3. doi:10.1186/s13741-017-0058-3

Mansfield, P. F. (2021, Aug 18, 2021). Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer

Matsudo, S., Araujo, T., Matsudo, V., Andrade, D., Andrade, E., Oliveira, L. C., & Braggion, G. (2001). QUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FISICA (IPAQ): ESTUDO DE VALIDADE E REPRODUTIBILIDADE NO BRASIL. *Revista Brasileira de atividade física e saúde, 6*(2), 5-18.

Miao, Z. F., Liu, X. Y., Wang, Z. N., Zhao, T. T., Xu, Y. Y., Song, Y. X., . . . Xu, H. M. (2018). Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer, 18*(1), 118. doi:10.1186/s12885-018-4027-0

Miranda, A. d. C., Mayer-da-Silva, A., Glória, L., & Brito, C. (2018). Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal.

Miyamoto, Y., Baba, Y., Sakamoto, Y., Ohuchi, M., Tokunaga, R., Kurashige, J., . . . Baba, H. (2015). Sarcopenia is a Negative Prognostic Factor After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol, 22*(8), 2663-2668. doi:10.1245/s10434-014-4281-6

Moayyedi, P. M., Lacy, B. E., Andrews, C. N., Enns, R. A., Howden, C. W., & Vakil, N. (2017). ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology, 112*(7), 988-1013. https://doi.org/10.1038/ajg.2017.154

Morielli, A. R., Usmani, N., Boule, N. G., Severin, D., Tankel, K., Nijjar, T., . . . Courneya, K. S. (2016). Exercise motivation in rectal cancer patients during and after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Support Care Cancer, 24*(7), 2919-2926. doi:10.1007/s00520-016-3110-9

Morielli, A. R., Usmani, N., Boule, N. G., Tankel, K., Severin, D., Nijjar, T., . . . Courneya, K. S. (2016). A Phase I Study Examining the Feasibility and Safety of an Aerobic Exercise Intervention in Patients With Rectal Cancer During and

After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Oncol Nurs Forum, 43*(3), 352-362. doi:10.1188/16.ONF.352-362

Moug, S. J., Mutrie, N., Barry, S. J. E., Mackay, G., Steele, R. J. C., Boachie, C., . . . Anderson, A. S. (2019). Prehabilitation is feasible in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy and may minimize physical deterioration: results from the REx trial. *Colorectal Dis, 21*(5), 548-562. doi:10.1111/codi.14560

Navidi, M., Phillips, A. W., Griffin, S. M., Duffield, K. E., Greystoke, A., Sumpter, K., & Sinclair, R. C. F. (2018). Cardiopulmonary fitness before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with oesophagogastric cancer. *Br J Surg, 105*(7), 900-906. doi:10.1002/bjs.10802

Oliveira, C., Pinheiro, H., Figueiredo, J., Seruca, R., & Carneiro, F. (2015). Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *The Lancet Oncology, 16*(2), e60-e70. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71016-2

Oliveira, M. J., Marcoa, R., Moutinho, J., Oliveira, P., Ladeira, I., Lima, R., & Guimaraes, M. (2019). Reference equations for the 6-minute walk distance in healthy Portuguese subjects 18-70 years old. *Pulmonology, 25*(2), 83-89. doi:10.1016/j.pulmoe.2018.04.003

Parkin, D. M. (2006, Jun 15). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer, 118*(12), 3030-3044. https://doi.org/10.1002/ijc.21731

Peixoto, R. D., Rocha-Filho, D. R., Weschenfelder, R. F., Rego, J. F. M., Riechelmann, R., Coutinho, A. K., Fernandes, G. S., Jacome, A. A., Andrade, A. C., Murad, A. M., Mello, C. A. L., Miguel, D., Gomes, D. B. D., Racy, D. J., Moraes, E. D., Akaishi, E. H., Carvalho, E. S., Mello, E. S., Filho, F. M., Coimbra, F. J. F., Capareli, F. C., Arruda, F. F., Vieira, F., Takeda, F. R., Cotti, G. C. C., Pereira, G. L. S., Paulo, G. A., Ribeiro, H. S. C., Lourenco, L. G., Crosara, M., Toneto, M. G., Oliveira, M. B., de Lourdes Oliveira, M., Begnami, M. D., Forones, N. M., Yagi, O., Ashton-Prolla, P., Aguillar, P. B., Amaral, P. C. G., Hoff, P. M., Araujo, R. L. C., Filho, R., Gansl, R. C., Gil, R. A., Pfiffer, T. E. F., Souza, T., Jr, U. R., Jesus, V. H. F., Jr, W. L. C., & Prolla, G. (2020). Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours' consensus guidelines for the management of gastric cancer. *Ecancermedicalscience, 14*, 1126. https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1126

Piñeros, M., Parkin, D. M., Ward, K., Chokunonga, E., Ervik, M., Farrugia, H., Gospodarowicz, M., O'Sullivan, B., Soerjomataram, I., Swaminathan, R., Znaor, A., Bray, F., & Brierley, J. (2019). Essential TNM: a registry tool to reduce gaps in cancer staging information. *The Lancet Oncology, 20*(2), e103-e111. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30897-0

Poole-Wilson, P. A. (2000). The 6-minute walk. A simple test with clinical application. *Eur Heart J, 21*(7), 507-508. doi:10.1053/euhj.1999.1970

Pottel, L., Lycke, M., Boterberg, T., Pottel, H., Goethals, L., Duprez, F., Rottey, S., Lievens, Y., Van Den Noortgate, N., Geldhof, K., Buyse, V., Kargar-Samani, K., Ghekiere, V., & Debruyne, P. R. (2015, Nov 9). G-8 indicates overall and quality-adjusted survival in older head and neck cancer patients treated with curative radiochemotherapy. *BMC Cancer, 15*, 875. https://doi.org/10.1186/s12885-015-1800-1

Rawla, P., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol, 14*(1), 26-38. https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001

Richman, D. M., Tirumani, S. H., Hornick, J. L., Fuchs, C. S., Howard, S., Krajewski, K., . . . Rosenthal, M. (2017). Beyond gastric adenocarcinoma: Multimodality assessment of common and uncommon gastric neoplasms. *Abdom Radiol (NY), 42*(1), 124-140. doi:10.1007/s00261-016-0901-x

Rikli, R. E., & Jones, C. J. (1999). Functional Fitness Normative Scores for Community-Residing Older Aduts, Ages 60-94. *Jornal of Aging and Physical Activity*(7), 162-181.

Ronellenfitsch, U., Schwarzbach, M., Hofheinz, R., Kienle, P., Kieser, M., Slanger, T. E., Jensen, K., & Group, G. E. A. M.-a. (2013, May 31). Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*(5), CD008107. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008107.pub2

Sandini, M., Patino, M., Ferrone, C. R., Alvarez-Perez, C. A., Honselmann, K. C., Paiella, S., . . . Fernandez-Del Castillo, C. (2018). Association Between Changes in Body Composition and Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. *JAMA Surg, 153*(9), 809-815. doi:10.1001/jamasurg.2018.0979

Sanford, R. A., Lei, X., Giordano, S. H., Tripathy, D., Barcenas, C. H., & Gregor, M. C.-M. (2016). Impact of delayed neoadjuvant systemic chemotherapy on survival outcomes in breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology, 34*(15).

Santos, R. G. d., Tribess, S., Meneguci, J., Bastos, L. L. A. d. G., Damião, R., & Júnior, J. S. V. (2013). Força de membros inferiores como indicador de incapacidade funcional em idosos. *Revista Motriz, 19*(3).

Saúde, O. M. d. (2020). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. . Retrieved from who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death

Shapiro, J., van Lanschot, J. J. B., Hulshof, M. C. C. M., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., van Laarhoven, H. W. M., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Hospers, G. A. P., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J. B., Busch, O. R. C., ten Kate, F. J. W., Creemers, G.-J. M., Punt, C. J. A., Plukker, J. T. M., Verheul, H. M. W., Bilgen, E. J. S., van Dekken, H., van der Sangen, M. J. C., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J. C., Piet, A. H. M., van Rij, C. M., Reinders, J. G., Tilanus, H. W., Steyerberg, E. W., & van der Gaast, A. (2015). Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology, 16*(9), 1090-1098. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00040-6

Sinclair, R., Navidi, M., Griffin, S. M., & Sumpter, K. (2016, Jul). The impact of neoadjuvant chemotherapy on cardiopulmonary physical fitness in gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann R Coll Surg Engl, 98*(6), 396-400. https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0135

Sjoquist, K. M., Burmeister, B. H., Smithers, B. M., Zalcberg, J. R., Simes, R. J., Barbour, A., & Gebski, V. (2011). Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The Lancet Oncology, 12*(7), 681-692. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70142-5

Smyth, E. C., Lagergren, J., Fitzgerald, R. C., Lordick, F., Shah, M. A., Lagergren, P., & Cunningham, D. (2017, Jul 27). Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers, 3*, 17048. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.48

Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., Arnold, D., & Committee, E. G. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol, 27*(suppl 5), v38-v49. doi:10.1093/annonc/mdw350

Stein, D. J., El-Serag, H. B., Kuczynski, J., Kramer, J. R., & Sampliner, R. E. (2005). The association of body mass index with Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther, 22*(10), 1005-1010. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02674.x

Sumpter, K., Harper-Wynne, C., Cunningham, D., Rao, S., Tebbutt, N., Norman, A. R., Ward, C., Iveson, T., Nicolson, M., Hickish, T., Hill, M., & Oates, J. (2005, Jun 6). Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with

cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer, 92*(11), 1976-1983. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602572

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021, May). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin, 71*(3), 209-249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

Tatematsu, N., Ezoe, Y., Tanaka, E., Muto, M., Sakai, Y., & Tsuboyama, T. (2013). Impact of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness, physical activity, and health-related quality of life of patients with resectable esophageal cancer.

Thrift, A. P. (2021). Global burden and epidemiology of Barrett oesophagus and oesophageal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 18*(6), 432-443. doi:10.1038/s41575-021-00419-3

Tully, R., Loughney, L., Bolger, J., Sorensen, J., McAnena, O., Collins, C. G., Carroll, P. A., Arumugasamy, M., Murphy, T. J., Robb, W. B., & Group, P. O. W. (2020, Jul 13). The effect of a pre- and post-operative exercise programme versus standard care on physical fitness of patients with oesophageal and gastric cancer undergoing neoadjuvant treatment prior to surgery (The PERIOP-OG Trial): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials, 21*(1), 638. https://doi.org/10.1186/s13063-020-04311-4

van Hagen, P., Hulshof, M. C., van Lanschot, J. J., Steyerberg, E. W., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P., Richel, D. J., Nieuwenhuijzen, G. A., Hospers, G. A., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J., Busch, O. R., ten Kate, F. J., Creemers, G. J., Punt, C. J., Plukker, J. T., Verheul, H. M., Spillenaar Bilgen, E. J., van Dekken, H., van der Sangen, M. J., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J. C., Piet, A. H., van Rij, C. M., Reinders, J. G., Tilanus, H. W., van der Gaast, A., & Group, C. (2012, May 31). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med, 366*(22), 2074-2084. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088

van Vulpen, J. K., Siersema, P. D., van Hillegersberg, R., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Kouwenhoven, E. A., Groenendijk, R. P. R., van der Peet, D. L., Hazebroek, E. J., Rosman, C., Schippers, C. C. G., Steenhagen, E., Peeters, P. H. M., & May, A. M. (2017, Aug 18). Physical ExeRcise Following Esophageal Cancer Treatment (PERFECT) study: design of a randomized controlled trial. *BMC Cancer, 17*(1), 552. https://doi.org/10.1186/s12885-017-3542-8

Vangala, D. B., Cauchin, E., Balmana, J., Wyrwicz, L., van Cutsem, E., Guller, U., Castells, A., Carneiro, F., Hammel, P., Ducreux, M., van Laethem, J. L., Matysiak-Budnik, T., & Schmiegel, W. (2018, Nov). Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, June 2018. *Eur J Cancer, 104*, 91-103. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.004

von Dobeln, G. A., Nilsson, M., Adell, G., Johnsen, G., Hatlevoll, I., Tsai, J., . . . Lind, P. (2016). Pulmonary function and cardiac stress test after multimodality treatment of esophageal cancer. *Pract Radiat Oncol, 6*(3), e53-e59. doi:10.1016/j.prro.2015.10.015

Wang, Y., Liu, Z., Shan, F., Ying, X., Zhang, Y., Li, S., . . . Ji, J. (2020). Optimal Timing to Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer. *Front Oncol, 10*, 613988. doi:10.3389/fonc.2020.613988

West, M. A., Loughney, L., Lythgoe, D., Barben, C. P., Adams, V. L., Bimson, W. E., . . . Kemp, G. J. (2014). The effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on whole-body physical fitness and skeletal muscle mitochondrial oxidative phosphorylation in vivo in locally advanced rectal cancer patients--an observational pilot study. *PLoS One, 9*(12), e111526. doi:10.1371/journal.pone.0111526

Worthley, D. L., Phillips, K. D., Wayte, N., Schrader, K. A., Healey, S., Kaurah, P., Shulkes, A., Grimpen, F., Clouston, A., Moore, D., Cullen, D., Ormonde, D., Mounkley, D., Wen, X., Lindor, N., Carneiro, F., Huntsman, D. G., Chenevix-Trench, G., & Suthers, G. K. (2012, May). Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut, 61*(5), 774-779. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300348

Ychou, M., Boige, V., Pignon, J. P., Conroy, T., Bouche, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J. M., Saint-Aubert, B., Geneve, J., Lasser, P., & Rougier, P. (2011, May 1). Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol, 29*(13), 1715-1721. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597

Zhang, S., Yan, D., Sun, Q., Du, T., Cao, D., Yang, Y., . . . Song, C. (2020). FLOT Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Laparoscopic D2 Gastrectomy in the Treatment of Locally Resectable Advanced Gastric Cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol, 2020*, 1702823. doi:10.1155/2020/1702823

Zhao, J., He, Y. T., Zheng, R. S., Zhang, S. W., & Chen, W. Q. (2012). Analysis of esophageal cancer time trends in China, 1989- 2008. *Asian Pac J Cancer Prev, 13*(9), 4613-4617. doi:10.7314/apjcp.2012.13.9.4613

APÊNDICE 1

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO A ASSINAR PELO PARTICIPANTE

Considerando a "Declaração de Helsínquia", da Associação Médica Mundial

(Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996; Edimburgo 2000; Washington 2002, Tóquio 2004, Seoul, 2008 e Fortaleza 2013)

FORTALECER EM CASA: uma plataforma interativa suportada pela internet para oferecer pré-prehabilitação multimodal com o intuito de mitigar os efeitos do confinamento domiciliário e reduzir a carga pós-operatória em pacientes com cancro.

Eu, abaixo-assinado (nome completo do participante em LETRA MAIÚSCULA)

_____

Recebi o texto de Informação ao Participante relativo ao presente estudo e em que concordei participar. Compreendi a explicação que me foi fornecida pelo investigador que assina este documento. Foi-me ainda dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e a todas obtive resposta satisfatória. Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação ou explicação que me foi prestada versou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto que a participação neste estudo possa implicar. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de anular a todo o tempo a minha participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência que me é prestada. Por isso, consinto que me seja aplicada a intervenção FORTALECER EM CASA proposta pelo investigador.

Assinatura do participante: _____

Data: ___/___/202_

Nome do Investigador responsável (EM LETRA MAIÚSCULA):

_____

Assinatura do Investigador responsável: _____

Data: ___/___/202_

Anulação do Consentimento Informado Declaro que recebi a Informação ao Participante relativo ao estudo/projeto de investigação em questão, que me foi proposto pelo investigador que assina este documento e pretendo anular o consentimento dado na data ____/____/202___.

Assinatura do participante: _____
Data: ___/___/202_ Assinatura do Investigador responsável: _____Data: ___/___/202_

Nota: Fornecimento obrigatório de cópia ao participante

APÊNDICE 2

ANAMNESE - HISTÓRICO CLÍNICO

Nomes dos avaliadores: Nº IPO

Relativamente aos hábitos tabágicos

Se fuma, quantos cigarros por dia?

Se deixou de fumar, à quantos anos ou meses não fuma?

Relativamente à ingestão de bebidas alcoólicas

Qual tipo de bebida?

Se bebe, qual a quantidade (ml por dia)?

Se bebe, qual a frequência (dias por semana)?

Se deixou de beber, à quanto tempo não bebe?

Faz uso de algum medicamento?

Se respondeu "Sim" à pergunta anterior, qual a medicação que faz uso?

Tem hipertensão arterial diagnosticada?

Tem colesterol elevado?

Já teve cancro alguma outra vez?

Se respondeu "Sim", em qual parte do corpo?

Se respondeu "Sim", quando foi diagnosticado (ano)?

Tem alguém na família que tem ou teve cancro?

Se respondeu "Sim", qual o grau de parentesco?

Se respondeu "Sim", qual o local do cancro (parte do corpo)?

Nos últimos 12 meses passou algum tempo hospitalizado?

Se respondeu "Sim", indique qual o motivo da hospitalização?

Se respondeu "Sim", indique quanto tempo esteve hospitalizado?

Já fez alguma cirurgia?

Se respondeu "Sim", qual o motivo da cirurgia?

Se respondeu "Sim", quando foi a cirurgia (ano)?

Observações:

Problema ósteo-músculo-articular ou ligamentar	Problemas cardiovasculares	Problemas metabólicos	Problemas respiratórios	Problemas de saúde mental
Artrose/artrite ( ) tem ( ) já teve	Doença arterial coronariana ( ) tem ( ) já teve	Diabetes tipo 1 ( ) tem ( ) já teve	Asma ( ) tem ( ) já teve	Alzheimer ( ) tem ( ) já teve
Osteoporose ( ) tem ( ) já teve	Insuficiência cardíaca crónica ( ) tem ( ) já teve	Diabetes tipo 2 ( ) tem ( ) já teve	Pneumonia ( ) tem ( ) já teve	Demência ( ) tem ( ) já teve
Reumatismo ( ) tem ( ) já teve	Disfunção no ritmo cardíaco (arritmia) ( ) tem ( ) já teve	Pré-diabetes ( ) tem ( ) já teve	Hipertensão Pulmonar ( ) tem ( ) já teve	Depressão ( ) tem ( ) já teve
Fibromialgia ( ) tem ( ) já teve	Angina (dor no peito ao realizar algum esforço) ( ) tem ( ) já teve	Hipoglicemia (açúcar baixo no sangue) ( ) tem ( ) já teve	Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ( ) tem ( ) já teve	Transtorno de ansiedade ( ) tem ( ) já teve
Miastenias ( ) tem ( ) já teve	Enfarte ( ) tem ( ) já teve	Neuropatia periférica ( ) tem ( ) já teve	Tuberculose ( ) tem ( ) já teve	Transtorno alimentar ( ) tem ( ) já teve
Tendinite ( ) tem ( ) já teve	Acidente vascular cerebral (AVC) ( ) tem ( ) já teve	Doença renal crónica ( ) tem ( ) já teve	Outro ( ) tem ( ) já teve	Transtorno psicótico ( ) tem ( ) já teve
Rutura Ligamentar ( ) tem ( ) já teve	Outro ( ) tem ( ) já teve	Problemas no fígado ( ) tem ( ) já teve	Nenhum ( )	Outro ( ) tem ( ) já teve
Fratura óssea ( ) tem ( ) já teve	Nenhum ( )	Outro ( ) tem ( ) já teve	Observações:	Nenhum ( )
Dor articular (m. superiores) ( ) tem ( ) já teve	Observações:	Nenhum ( )		Observações:
Dor articular (m.inferiores) ( ) tem ( ) já teve		Observações:		

Problema e/ou dor nas costas (hipercifose, hiperlordose, escoliose) ( ) tem ( ) já teve				
Gota ( ) tem ( ) já teve				
Deformidade congénita ( ) tem ( ) já teve				
Hérnia de disco ( ) tem ( ) já teve				
Deslocamento ou má formação vertebral ( ) tem ( ) já teve				
Prótese, parafuso, pino ou placa ( ) tem ( ) já teve				
Outro: ( ) tem ( ) já teve				
Nenhum ( )				
Observações:				

APÊNDICE 3

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Idade:_____ Sexo: M F Estado Civil: Solteiro Casado Divorciado Viúvo

Nível de Escolaridade: Analfabeto
Ensino Básico/ 1.º Ciclo (1.º, 2.º. 3.º e 4.º anos)
Ensino Básico/ 2.º Ciclo (5.º e 6.º anos)
Ensino Básico/ 3.º Ciclo (7.º, 8.º e 9.º anos)
Ensino Secundário (10.º, 11.º e 12.º anos)
Ensino Superior (licenciatura, mestrado e doutoramento)
Curso técnico

Trabalha? Sim Não Reformado
Qual a sua atividade profissional? _____

Qual das seguintes situações se aplica a si?
- Tem acesso à internet através do meu: Computador Telemóvel Ambos
- Tem acesso através de outras pessoas (familiares): Computador Telemóvel Ambos

AVALIAÇÕES FÍSICAS / FUNCIONAIS / ANTROPOMÉTRICAS

Mão dominante: DIREITA ESQUERDA AMBIDESTRO
Perdeu peso de forma não intencional no último ano? SIM NÃO
Se sim, quantos quilos?_____.

	BASAL Data: ___/___/_____			**APÓS QT** Data: ___/___/_____		
	Dir.		Esq.	Dir.		Esq.
Perímetro do Gêmeo (cm)						
Estatura (cm)						
Peso Corporal (kg)						
Dinamómetro manual	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª
Levantar e sentar 30'' (nºrepetições)						
Velocidade de marcha 5 metros (s)	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª
Agilidade (sentado, caminhar 2,44 m e voltar a sentar) (s)	1ª	2ª	Melhor	1ª	2ª	Melhor
	Usou o apoio das mãos para levantar?			Usou o apoio das mãos para levantar?		
	Sim		Não	Sim		Não

APÊNDICE 4

TESTE 6 MINUTOS DE MARCHA

		BASAL Data: __ / __ / __		APÓS QT Data: __ / __ / ____	
Nº de voltas completas					
Distância adicional (m)					
Distância total percorrida (m)					
Necessitou de auxiliar de marcha (ex: bengala)?		Sim	Não	Sim	Não
Necessitou parar?		Sim	Não	Sim	Não
• Se "SIM"	Quantas vezes?				
	Quanto tempo (total)?				
• Se parou antes dos 6 minutos, perguntar: *"o que o/a impediu de continuar o teste?"*					
Presença de sinais e sintomas*		**Sim**	**Não**	**Sim**	**Não**
• Dor, desconforto (ou outro equivalente anginoso) no peito, pescoço, mandíbula, membros superiores	Antes				
	Durante				
	Depois				
• Dispnéia intolerável	Antes				
	Durante				
	Depois				
• Câibras nos membros inferiores	Antes				
	Durante				
	Depois				
• Marcha cambaleante	Antes				
	Durante				
	Depois				
• Diaforese e palidez ou aparência acinzentada	Antes				
	Durante				
	Depois				
• Tonturas	Antes				
	Durante				
	Depois				
Teve dor articular durante a locomoção?	Lombar				
	Coxo-femoral				
	Joelhos				
	Tornozelo-pé				
	Outra				
• Frequência cardíaca de pulso (bpm)					
• Saturação O2 (%)					
• Pressão arterial (braço esquerdo)					
• BORG (1 a 10)					
• Frequência cardíaca de pulso (bpm)					
• Saturação O2 (%)					
• Pressão arterial (braço esquerdo)					
• BORG (1 a 10)					
• Frequência cardíaca de pulso (bpm)					
• Saturação O2 (%)					
• Pressão arterial (braço esquerdo)					
• BORG (1 a 10)					

*A presença de qualquer destes sintomas é motivo para interromper imediatamente o teste

Incentivo padronizado para o teste de caminhada de 6 minutos	
1 min	Está a ir bem. Faltam 5 minutos.
2 min	Continue com o bom trabalho. Faltam 4 minutos.
3 min	Está a ir bem. Metade já está feito.
4 min	Continue com o bom trabalho. Faltam apenas 2 minutos.
5 min	Está a ir bem. Falta apenas 1 minuto.
5:45min	Dentro de momentos vou dizer-lhe para parar. Quando eu o fizer, pare onde está e eu vou ter consigo.
6 min	Pare!

APÊNDICE 5

Tabela dos Efeitos Adversos entre a AV1 e AV2 (N=21)

Quantidade por doente	
Nenhum efeito adverso	1 (4,8)
2 efeitos adversos	3 (14,3)
3 efeitos adversos	1 (4,8)
4 efeitos adversos	4 (19,0)
5 efeitos adversos	3 (14,3)
6 efeitos adversos	1 (4,8)
7 efeitos adversos	1 (4,8)
8 efeitos adversos	2 (9,5)
9 efeitos adversos	2 (9,5)
10 efeitos adversos	3 (14,3)
Efeito Hematológicos	
Neutropenia	14 (66,7)
Leucopenia	6 (28,6)
Anemia	4 (19,0)
Trombocitopenia	3 (14,3)
Citolises	2 (9,5)
Elevação da ALT	2 (9,5)
Elevação da AST	2 (9,5)
Leucocitoses	1 (4,8)
Hipoalbuminemia	1 (4,8)
Hiponatremia	1 (4,8)
Hipofosfatemia	1 (4,8)
Efeitos Gastrointestinais	
Náusea	10 (47,6)
Diarréia	9 (42,8)
Anorexia	8 (38,1)
Vômito	5 (23,8)
Enfartação	3 (14,3)
Constipação	2 (9,5)
Cólica	1 (4,8)
Arroto	1 (4,8)
Soluço	1 (4,8)
Estomatites oral	1 (4,8)
Efeitos neuroesqueléticos	
Neuropatia	12 (57,1)
Astenia	10 (47,6)
Mialgia	2 (9,5)
Fatiga	1 (4,8)
Outros	
Alopecia	6 (28,6)
Disgeusia (perda paladar)	3 (14,3)
Mucosites	3 (14,3)
Hipersudorese	1 (4,8)
Zumbido	1 (4,8)