



Impacto do exercício na toxicidade hematológica associada à quimioterapia no cancro gástrico

Elisa Marques Bettencourt

Porto, 2025



Impacto do exercício na toxicidade hematológica associada à quimioterapia no cancro gástrico

Dissertação apresentada com vista à obtenção do
2º ciclo em Atividade Física, Exercício 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

Co-orientador: Professor Lúcio Lara Santos

Elisa Marques Bettencourt

Porto, 2025

Ficha de catalogação:

Bettencourt, E. M. (2024). *Impacto do exercício na toxicidade hematológica no cancro do estômago*. Porto: E. Bettencourt. Dissertação de Mestrado para obtenção do grau de Mestre em Atividade Física, Exercício e Saúde, ramo de especialização de Exercício em Contextos Clínicos, apresentado à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto

Palavras-chave: exercício físico; quimioterapia; toxicidade hematológica; pré-habilitação; cancro gástrico.

Agradecimentos

A conclusão desta dissertação representa o fim de uma jornada académica e pessoal, na qual adquiri novos conhecimentos e foi-me permitido vivenciar práticas que nunca pensei que iria experienciar.

Quero agradecer à minha família pelo apoio incondicional e constante tanto na fase académica como na vida em si, aos meus colegas de infância e aqueles que conheci através da faculdade pela vossa amizade e companheirismo.

Ao meu orientador Prof. Daniel Gonçalves pela orientação, contribuições ao longo do trabalho e oportunidade de vivências práticas durante a elaboração da dissertação.

Agradeço à equipa que trabalha no projeto do PROTECT pela integração e orientação no seu ambiente de trabalho que contribuiu para o meu desenvolvimento pessoal e social desta dissertação.

Índice

1.	Introdução.....	12
2.	Revisão Bibliográfica	14
2.1	Cancro do estômago	14
2.2	Cancro do estômago e diagnóstico	15
2.3	Quimioterapia e toxicidade hematológica	17
2.4	Classificação da toxicidade hematológica e papel do G-CSF	22
2.5	Exercício e quimioterapia.....	24
2.6	PRÉ-HABILITAÇÃO	26
3.	OBJETIVOS.....	29
3.1	OBJETIVO GERAL.....	29
3.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	29
4.	MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1	Desenho de estudo	30
4.2	Critérios de elegibilidade:	30
4.3	Caracterização dos participantes	34
4.4	Intervenção	34
4.5	Avaliação da adesão ao tratamento e dos efeitos adversos hematológicos	36
4.6	Análise Estatística.....	37
5.	RESULTADOS.....	38
5.1	Caraterização da amostra	38
5.2	Análise dos parâmetros hematológicos.....	43
5.3	Prevalência e graus de toxicidade hematológica	45
5.3.1	Adiamentos.....	48
5.3.2	Uso de ampolas G-CSF.....	49
5.4	Redução de doses	51
5.5	Adesão ao tratamento	52
6.	DISCUSSÃO	53
6.1	Limitações e perspectivas futuras	56
7.	CONCLUSÃO	57
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
9.	ANEXOS	63

INDICE DE TABELAS

Tabela 1- Classificação da toxicidade hematológica (Mina et.al 2018)	23
Tabela 2 - Caraterização da amostra	38
Tabela 3 - Parametros hematológicos e classificação das médias	43
Tabela 4 - Adiantos Entre Grupos	48
Tabela 5 - Uso De Ampolas Entre Grupos	50
Tabela 6 - Redução De Doses Entre Grupos.....	51
Tabela 7 - Adesão Do Tratamento.....	52

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Prevalência de comorbilidades na amostra estudada	42
Gráfico 2 - Prevalência de toxicidade hematológica, por grau, após o primeiro ciclo de quimioterapia	45
Gráfico 3 - Prevalência de toxicidade hematológica, por grau, após o segundo ciclo de quimioterapia	46
Gráfico 4 - Prevalência de toxicidade hematológica, por grau, após o terceiro ciclo de quimioterapia	47
Gráfico 5 - Prevalência de toxicidade hematológica, por grau, após o quarto ciclo de quimioterapia	47

INDICE DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma de excluidos	33
---	----

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1 - Clasificação Dos Graus De Toxicidade De Acordo Com Os Sintomas Hematológicos Relativos Ao Exercício Físico. (MINA ET AL., 2018).....	63
Anexo 2 - Incidência Dos Graus Das Toxicidades Hematológicas Do Grupo De Controlo.....	64
Anexo 3 - - Incidência Dos Graus Das Toxicidades Hematológicas Do Grupo de Pré-Habilitação.....	64
Anexo 4 - - Incidência Dos Graus Das Toxicidades Hematológicas Do Grupo SFF.	65
Anexo 5 - - Incidência Dos Graus Das Toxicidades Hematológicas Totais.	66

RESUMO

Introdução: O cancro gástrico representa uma das principais causas de mortalidade oncológica a nível global, sendo a quimioterapia perioperatória uma estratégia terapêutica amplamente utilizada em doentes com adenocarcinoma gástrico localmente avançado. No entanto, a quimioterapia está associada a efeitos adversos significativos, nomeadamente toxicidade hematológica, que podem comprometer a continuidade e eficácia do tratamento. A pré-habilitação com exercício físico tem emergido como uma estratégia promissora para melhorar a tolerância ao tratamento oncológico, reduzindo efeitos adversos e promovendo uma recuperação funcional mais eficaz. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo comparar o impacto de dois regimes de pré-habilitação (estruturado versus não estruturado) na toxicidade hematológica de doentes submetidos ao regime FLOT. **Metodologia:** O estudo foi realizado no IPO-Porto, no contexto do projeto PROTECT, envolvendo 131 participantes distribuídos por três grupos: Protocolo 1 (atividade física não estruturada), Protocolo 2 (exercício físico estruturado) e um grupo sem qualquer intervenção (SFF). A avaliação incluiu parâmetros hematológicos (hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas), ocorrência de eventos adversos, adiamentos e reduções de dose, e utilização de G-CSF. **Resultados:** Os resultados revelaram que, embora não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas em todos os parâmetros, o grupo com intervenção estruturada (Protocolo 2) apresentou tendência para valores mais preservados de neutrófilos e menor frequência de reduções de dose, indicadores de possível efeito protetor do exercício estruturado. Não se observaram diferenças significativas quanto à anemia ou trombocitopenia. A adesão global ao tratamento foi elevada em todos os grupos. **Conclusão:** A pré-habilitação estruturada pode, assim, representar uma estratégia relevante para mitigar a toxicidade hematológica em contexto oncológico, apesar de os resultados carecerem de confirmação em estudos com maior dimensão amostral.

Palavras-chave: exercício físico; quimioterapia; toxicidade hematológica; pré-habilitação; cancro gástrico.

ABSTRACT

Introduction: Gastric cancer is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. Perioperative chemotherapy is a widely used therapeutic strategy in patients with locally advanced gastric adenocarcinoma. However, chemotherapy is associated with significant adverse effects, particularly hematological toxicity, which may compromise treatment continuity and effectiveness. Prehabilitation with physical exercise has emerged as a promising approach to improve tolerance to oncological treatments, reduce adverse effects, and promote more effective functional recovery. **Objective:** This study aimed to compare the impact of two prehabilitation protocols (structured versus non-structured) on hematological toxicity in patients undergoing FLOT chemotherapy. **Methods:** The study was conducted at IPO-Porto, within the framework of the PROTECT project, involving 131 participants allocated into three groups: Protocol 1 (non-structured physical activity), Protocol 2 (structured exercise program), and a control group without any intervention (SFF). The assessment included hematological parameters (hemoglobin, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and platelets), the occurrence of adverse events, treatment delays and dose reductions, and the use of G-CSF. **Results:** The results showed that although no statistically significant differences were found across all parameters, the structured intervention group (Protocol 2) tended to show better preservation of neutrophil counts and a lower frequency of dose reductions, which are indicative of a possible protective effect of structured exercise. No significant differences were observed in anemia or thrombocytopenia. Overall adherence to treatment was high in all groups. **Conclusion:** Structured prehabilitation may represent a relevant strategy to mitigate hematological toxicity in the oncological setting, although the results require confirmation in studies with larger sample sizes.

Keywords: physical exercise; chemotherapy; hematological toxicity; prehabilitation; gastric cancer.

1. Introdução

O cancro impõe, uma grande ameaça à integridade física e psíquica e confronta a pessoa com a sua própria vulnerabilidade. Atualmente, os desfechos clínicos associados a este tipo de cancro têm melhorado significativamente devido a uma deteção mais precoce do tumor e a uma maior eficácia dos tratamentos. Existe um número crescente de pessoas sobreviventes ao cancro que vivem por longos anos com melhor qualidade de vida. Pessoas com cancro querem sentir que a sua sobrevida significa mais "que um escape à morte". Nestas situações a cronicidade não é apenas uma doença, mas também a toxicidade dos tratamentos (Pinto & Pais-Ribeiro, 2007, p. 142).

Os efeitos secundários da quimioterapia são numerosos e podem incluir náuseas, vômitos, anorexia, alopecia, neutropenia e leucopenia entre outros. Estes sintomas têm um impacto direto, não só no sofrimento físico da pessoa, como também em todas as outras dimensões da vida: psicológica, social, existencial. De facto, o objetivo do tratamento do cancro não é apenas tratar o tumor, mas também minimizar as consequências relacionadas com os tratamentos, potenciando uma qualidade de vida tão extensa quanto possível (Pinto & Pais-Ribeiro, 2007, p. 142).

Neste contexto, a quimioterapia é frequentemente associada a efeitos sistémicos adversos, incluindo alterações imunitárias, metabólicas e hematológicas, que podem comprometer o sucesso de terapias subsequentes, como a cirurgia. Entre as consequências mais relevantes destacam-se o adiamento ou cancelamento da intervenção cirúrgica, bem como a interferência nos processos de cicatrização, aumentando o risco de complicações pós-operatórias, como infeções, readmissões hospitalares e reoperações não planeadas. Para além disso, o momento ideal para a realização da cirurgia após a quimioterapia continua por definir com clareza, exigindo um equilíbrio cuidadoso entre a maximização do controlo oncológico e a minimização dos eventos adversos no período perioperatório (Tu et al., 2024).

É precisamente neste cenário que o exercício físico estruturado surge como uma estratégia promissora de pré-habilitação durante a quimioterapia pré-operatória, ao promover melhorias na aptidão física, na função imunológica e na tolerância ao tratamento (base.digital, 2024).

Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto de um programa de exercício físico supervisionado na toxicidade hematológica em doentes com cancro gástrico submetidos ao esquema quimioterapêutico FLOT, analisando se a prática de exercício pode reduzir a ocorrência de efeitos adversos hematológicos, atrasos nos ciclos de quimioterapia e reduções de dose.

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Cancro do estômago

O adenocarcinoma gástrico é uma das neoplasias malignas mais comuns e uma das causas de morte por cancro em todo o mundo, incluindo Portugal, que tem uma das taxas de incidência mais elevadas da Europa, ocorrendo predominantemente em doentes com mais de 65 anos de idade. Embora as taxas de incidência tenham diminuído nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento na incidência entre adultos com menos de 50 anos, em estudos de diferentes populações, pelo que se deduz que a carga geral do cancro gástrico tenderá a aumentar, atingindo cerca de 1,8 milhão de novos casos e 1,3 milhão de mortes por ano até 2040 (Moreira-Gonçalves et al., 2024; Sassano et al., 2024).

Devido ao seu estágio avançado no diagnóstico, a mortalidade por cancro gástrico é alta, tornando-se a terceira causa mais comum de mortes relacionadas ao cancro, com 660 mil mortes (6,8% de todas as mortes por cancro) globalmente em 2022 (Smyth et al., 2020; OPAS/OMS, 2024). Existem pontos críticos de incidência e mortalidade para cancro gástrico no Leste Asiático, Europa Oriental e América do Sul. A incidência de cancro gástrico é duas vezes maior em homens do que em mulheres, observando-se um declínio constante nas taxas de incidência e mortalidade desse cancro ao longo do século passado (Smyth et al., 2020). No entanto, apesar do declínio nas taxas de incidência na maioria dos países, pode-se esperar ver mais casos de cancro gástrico no futuro devido ao envelhecimento da população. As melhorias de condições de vidas derivadas do desenvolvimento económico ajudaram a contribuir para a redução da prevalência de *Helicobacter pylori*, a principal causa de cancro gástrico. Em áreas de alta incidência, como Japão e Coreia, a aplicação de programas de triagem também levaram a reduções substanciais na mortalidade associada ao cancro gástrico. Paralelamente, tem-se verificado uma maior incidência em pessoas mais jovens em países considerados desenvolvidos, o que sugere uma mudança no risco de doença e na epidemiologia do cancro gástrico. A atenção às mudanças na epidemiologia do cancro gástrico é relevante para o controlo futuro do mesmo e para a prática clínica. (Smyth et al., 2020)

A infecção por *H. pylori* é o fator de risco mais bem descrito para cancro gástrico não cárdico. A ingestão de alimentos salgados aumenta o risco de infecção por *H. pylori*, agindo sinergicamente para promover o desenvolvimento de cancro gástrico. O cancro gástrico devido à infecção por *H. pylori* está associado à virulência bacteriana,

polimorfismo genético dos hospedeiros e fatores ambientais. A maioria das linhagens genéticas de *H. pylori* possui uma ilha de patogenicidade do gene associado à citotoxina (CagA), que codifica uma proteína CagA de 120–140 kDa, uma oncoproteína que afeta a expressão de proteínas de sinalização celular. A infecção crónica da mucosa gástrica leva à progressão gradual de gastrite atrófica e metaplasia intestinal. A maioria da população infetada por *H. pylori* permanece assintomática. O seu tratamento pode reduzir o risco de transformação em cancro gástrico, mas a magnitude da redução do risco depende do grau de lesão preexistente no momento da erradicação.

De acordo com as recomendações atuais da Organização Mundial de Gastroenterologia, a erradicação do *H. pylori* deve ser feita em populações que apresentem o risco de: pangastrite e gastrite predominante no corpo, parentes de primeiro grau de pacientes com cancro gástrico e neoplasia gástrica prévia (Smyth et al., 2020).

Para além do *H. pylori* existem outros fatores de risco para o desenvolvimento de cancro gástrico como idade avançada, baixo rendimento socioeconómico, tabagismo, consumo de álcool, predisposição familiar, cirurgia gástrica prévia, anemia perniciosa, viver em uma população de alto risco (maior incidência de cancro gástrico), e apresentar a doença do refluxo gastroesofágico (Smyth et al., 2020).

2.2 Cancro do estômago e diagnóstico

O diagnóstico do cancro gástrico assenta na integração da história clínica, do exame físico, de análises laboratoriais, de exames imagiológicos, da endoscopia digestiva alta — com ou sem ecografia endoscópica — e da confirmação anatomopatológica. Todos os doentes com sintomas sugestivos de cancro gástrico devem ser submetidos a uma anamnese detalhada e a um exame físico completo (Valeria et al., 2023).

Os sintomas mais comuns incluem dispepsia (indigestão), anorexia (perda de apetite), saciedade precoce, perda ponderal e dor abdominal. Em tumores localizados na região proximal do estômago ou na junção gastroesofágica, podem manifestar-se disfagia ou regurgitação. A presença de anemia é frequente em tumores com componente hemorrágico. Importa sublinhar que, na maioria dos casos em que os sintomas estão presentes à data do diagnóstico, a doença encontra-se já em fase avançada e, geralmente, incurável (Smyth et al., 2020).

É igualmente relevante investigar a história prévia de infecção por *Helicobacter pylori* e a existência de antecedentes familiares de cancro gástrico, dada a sua associação com risco acrescido. A avaliação do estado funcional do doente é também essencial, uma vez que permite estimar a sua capacidade de tolerar as diferentes abordagens terapêuticas oncológicas (Martínez, Arzeta, Jiménez, Román & Fernández, 2021, p. 64).

De acordo com Castro, Silva & Carrero (2023), em regiões de elevada prevalência têm sido implementados programas de rastreio com o objetivo de detetar precocemente o cancro gástrico. Destacam-se duas estratégias principais:

- Radiologia indireta (fluorofotografia): consiste na realização de imagens radiológicas em 6 ou 7 posições predefinidas, com duplo contraste, geralmente em unidades móveis.
- Endoscopia digestiva alta: permite a observação direta da mucosa gástrica e a realização de biópsias para diagnóstico histológico. Estudos caso-controlo realizados no Japão e na Coreia do Sul demonstraram que esta abordagem tem um impacto superior na redução da mortalidade em comparação com a radiologia indireta.

No diagnóstico do cancro gástrico precoce, a endoscopia permite uma avaliação detalhada da morfologia da lesão, nomeadamente da superfície e da arquitetura das criptas, bem como do padrão microvascular. A heterogeneidade das criptas ou a sua diminuição/ausência constituem marcadores relevantes de malignidade. Relativamente ao padrão microvascular, as principais alterações observadas incluem a dilatação e a variabilidade na forma dos vasos.

Adicionalmente, segundo Martínez et al. (2021), a tomografia computadorizada (TC) representa uma ferramenta fundamental no estudo pré-operatório, permitindo estimar a extensão tumoral, bem como identificar possível disseminação para estruturas adjacentes.

A informação integrada de todos estes exames permite a classificação segundo o sistema TNM, essencial para a definição da estratégia terapêutica, nomeadamente para seleccionar candidatos a uma abordagem terapêutica multimodal e otimizar os resultados clínicos. Este sistema baseia-se em três componentes principais: T (Tumor), que descreve a profundidade de invasão da parede gástrica pelo tumor; N (Nódulos), que avalia o número de gânglios linfáticos regionais com metástases; e M (Metástases), que identifica

a presença ou ausência de disseminação para órgãos distantes (Lordick et al., 2022). A correta estratificação TNM permite diferenciar entre doença localizada, localmente avançada e metastática, sendo que os doentes com tumores localmente avançados, mas potencialmente ressecáveis (geralmente $\geq T2$ e/ou $N+$ sem $M1$), são elegíveis para quimioterapia perioperatória com o regime FLOT (5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel) (Lordick et al., 2022). Este esquema demonstrou, no estudo FLOT4-AIO (Al-Batran et al., 2019), uma superioridade face a tratamentos prévios, com aumento da taxa de ressecabilidade R0 e melhoria da sobrevida global, reforçando a importância de uma abordagem integrada e baseada num estadiamento rigoroso.

2.3 Quimioterapia e toxicidade hematológica

A quimioterapia é uma modalidade terapêutica amplamente utilizada no tratamento de diversos tipos de cancro, incluindo o cancro gástrico. Pode ser administrada em diferentes momentos do percurso terapêutico: como quimioterapia neoadjuvante (NACT), quando administrada antes da cirurgia com o objetivo de reduzir o volume tumoral, aumentar a taxa de ressecabilidade completa (R0) e/ou converter tumores inicialmente irressecáveis em ressecáveis; como quimioterapia adjuvante, após a cirurgia, para erradicar micrometástases residuais; ou ainda como tratamento perioperatório, englobando ciclos antes e depois da intervenção cirúrgica. A aplicação da NACT apresenta-se como uma estratégia promissora, uma vez que pode permitir uma maior taxa de controlo local da doença, melhorar a resposta patológica e reduzir sintomas associados ao tumor, sobretudo quando os agentes utilizados têm efeito sobre a biologia específica do tumor (Coccolini et al., 2018). No entanto, esta abordagem também implica riscos, como o aumento das complicações cirúrgicas e da morbilidade/mortalidade perioperatória, especialmente quando induz atrasos na cirurgia.

A quimioterapia demonstrou melhorar a sobrevida global e a qualidade de vida em doentes com cancro gástrico localmente avançado, irressecável ou metastático. Em comparação com cuidados de suporte isolados (sobrevida média de 3–4 meses), os doentes tratados com quimioterapia combinada apresentam uma sobrevida global mediana de cerca de 1 ano (com variações regionais, nomeadamente maior na população asiática) (Smyth et al., 2020). Assim, deve ser considerada em doentes com estado funcional e função orgânica adequados.

O 5-fluorouracilo (5-FU) é um dos agentes mais utilizados em oncologia gastrointestinal, devido à sua eficácia na inibição da síntese de DNA e RNA, reduzindo o crescimento tumoral. Pode ser administrado em monoterapia ou em combinação com outros agentes, como leucovorina, oxaliplatina e taxanos (Longley, Harkin & Johnston, 2003; Catarim & Buttow, 2025).

O regime FLOT (5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel) representa atualmente o padrão de tratamento perioperatório para doentes com cancro gástrico localmente avançado que apresentam bom estado geral. Este esquema envolve a administração de 8 ciclos, com 14 dias de intervalo entre cada, sendo 4 ciclos antes da cirurgia (quimioterapia neoadjuvante) e 4 ciclos após a cirurgia (quimioterapia adjuvante) (Lordick et al, 2024).

Estudos recentes demonstraram que o FLOT apresenta melhores taxas de resposta patológica e sobrevida global em comparação com regimes anteriores, como o DCF (docetaxel, cisplatina e fluorouracil), ao mesmo tempo que se mostra mais tolerável (Lordick et al., 2022; Gionmonni et al., 2021). Ainda assim, as taxas de cura permanecem limitadas (~40%), exigindo a contínua investigação de novas estratégias terapêuticas (Smyth et al., 2020).

Apesar da sua eficácia antineoplásica, a quimioterapia sistémica afeta também células saudáveis, sobretudo aquelas com elevada taxa de renovação, como as da medula óssea. Isto origina toxicidade hematológica, a forma mais prevalente e clinicamente relevante de toxicidade, com impacto direto na continuidade e eficácia do tratamento (Silva et al., 2013). A mielossupressão pode levar a citopenias como: anemia (redução dos eritrócitos e/ou hemoglobina), neutropenia (redução dos neutrófilos) e trombocitopenia (redução das plaquetas) (Tiago, 2023; MacDonald, 2009). Entre as toxicidades mais citadas na literatura encontram-se a neutropenia (41%), a cardiotoxicidade (23%), a infeção (23%), a mucosite (23%), náuseas e vômitos (21%) e trombocitopenia (6%), sendo a toxicidade hematológica superior à toxicidade gastrointestinal (Iuchno et al., 2019; Almeida, 2020).

Anemia

Os eritrócitos são responsáveis por levar o oxigénio a todas as células do organismo, e a diminuição dos seus níveis no sangue podem levar à anemia. Consequentemente, o coração realiza um esforço crescente, aumentando a frequência cardíaca, de modo a garantir que todas as células recebam oxigénio. Para além disso, a anemia pode provocar sensação de falta de ar, tonturas e sensação de desmaio, bem como cansaço, que pode ser extremo. A Hemoglobina (HB) é a proteína presente nos eritrócitos, responsável pelo transporte o oxigénio. Valores abaixo do normal, podem ser causados por diferentes tipos de anemia, cada uma relacionada a uma etiologia específica. Por exemplo, a anemia ferropriva pode resultar de uma deficiência de ferro causada por alimentação inadequada, perdas sanguíneas crônicas ou problemas de absorção; a anemia megaloblástica está associada à deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, frequentemente ligada a distúrbios gástricos como gastrite atrófica ou síndromes de má absorção; a talassemia, por sua vez, é uma condição hereditária que afeta a produção de hemoglobina. Além disso, há condições não diretamente relacionadas às anemias, mas que também podem influenciar os valores sanguíneos. Doenças hepáticas, como cirrose, podem alterar a produção de proteínas essenciais; lúpus, sendo uma doença autoimune, pode levar à destruição das células sanguíneas; e a gravidez pode causar uma diluição do sangue, resultando em valores aparentemente mais baixos (Sevilha, n.d.; De Santis, G. C. 2019). Valores muito baixos de hemoglobina podem implicar uma alteração do decorrer normal do tratamento. O adiamento de ciclos de quimioterapia e a redução de dose do tratamento são estratégias usadas para correção dos valores de hemoglobina no sangue. Valores acima do normal de hemoglobina podem estar associados a diversas condições médicas, frequentemente relacionadas a adaptações ou respostas a fatores subjacentes. Por exemplo, podem ocorrer em casos de insuficiência cardíaca, onde o corpo tenta compensar a baixa oxigenação, ou em doenças pulmonares, onde há prejuízo no transporte de oxigénio e o organismo aumenta a produção de hemoglobina para atender às necessidades metabólicas (Sevilha, n.d.; Rodrigues, 2017). Do ponto de vista prognóstico, níveis reduzidos de eritrócitos estão associados a piores taxas de controlo tumoral local/regional e menor sobrevida (Drouin et al., 2006).

Neutropenia

Os leucócitos fazem parte do nosso sistema imunitário, e são as células responsáveis por combater infecções. O hemograma mede a quantidade de cada tipo de glóbulos brancos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos, monócitos) presentes no sangue. O hemograma é avaliado antes de cada ciclo e em caso de neutropenia (número de neutrófilos inferior a 1500mm^3), é importante pesquisar sinais de infecção e vigiar a ocorrência de febre. A neutropenia pode estar relacionada com uma série de eventos intracelulares que levam à libertação de enzimas e à formação de espécies reativas de oxigênio, que consequentemente provocam um extravasamento de neutrófilos para os tecidos lesados (NIEMAN et al, 1994; Ferreira et al., 2016). A neutropenia é um evento tóxico muito frequente, independentemente do medicamento utilizado ou das características tumorais, variando de 15% a 100% (Conte et al., 2019). O esquema de quimioterapia usado antes do FLOT no tratamento do cancro do estômago tem um risco de 29% de neutropenia febril (DCF: docetaxel, cisplatina, fluorouracil), o que é considerado de alto risco. Já o FLOT, mostrou-se ser eficaz em termos de regressão patológica completa e mais tolerável do que o DCF clássico (Sobrevilla Calvo et al., 2016; Giommoni et al., 2021). Segundo Pathak et al., a neutropenia, quando associada à febre (neutropenia febril), é uma complicação potencialmente fatal, exigindo internamento hospitalar e terapêutica empírica com antibióticos, remetendo a mais cuidados e gastos com a saúde.

Trombocitopenia

As plaquetas ou trombócitos ajudam a coagular e a controlar o sangue. Os valores normais destas células sanguíneas podem variar consoante a idade e o sexo do doente. Valores de plaquetas acima do normal podem provocar coágulos e trombos sanguíneos, aumentando o risco de trombose, acidente vascular cerebral (AVC) e embolia pulmonar. Já quando as plaquetas estão abaixo do valor normal (trombocitopenia), existe um risco acrescido de hemorragia., das quais são frequentes as hemorragias do nariz, das gengivas e dos dentes associadas ao tratamento de cancro gástrico/quimioterapia. Para além disso, a trombocitopenia está associada a equimoses (nódos negros) e petéquias (pontos vermelhos numa região de pele mais frágil) sem que tenha ocorrido qualquer traumatismo ou lesão. (Kuter, D. J., 2022)

Relativamente à toxicidade hematológica específica do FLOT, a cada fármaco constituinte do regime estão associados diferentes efeitos adversos:

- Os pacientes que recebem 5-Fluorouracil (5-FU/fármaco padrão) relatam frequentemente episódios de diarreia, vômitos, perda de peso, alopecia, síndrome mão-pé, prurido, perda de apetite, náuseas, mucosite, dor de cabeça (Genya, 2022). A persistência e os graus destes efeitos podem exigir ajustes na dosagem ou até a interrupção temporária do tratamento, comprometendo sua eficácia. Quando o paciente apresenta toxicidade limitante da dose (TLD) o quimioterápico pode não ser suficiente para erradicar completamente as células tumorais, existindo o risco de que estas células sobreviventes regenerem o tumor, levando a possíveis recidivas (Al-Hajj et al., 2003; Ciccolini et al., 2010; Catarim & Buttow, 2025).
- A Oxiplatina tem como efeitos adversos: dor abdominal; diarreia; náuseas; vômitos; mucosite; anemia; leucopenia; trombocitopenia; parestesia; e neuropatia.
- O Docetaxel causa retenção de líquidos, alopecia, alterações nas unhas, erupção cutânea, diarreia, náuseas, vômitos, mucosite, anemia, leucopenia, neutropenia, astenia, neuropatia, amenorreia.
- Por fim o leucoverin: Eritema, prurido, erupção cutânea, urticária, trombocitemia, reação anafilática, reação de hipersensibilidade, sibilos (Genya, 2022).

Segundo Roque e Forones (2006), cerca de 76% dos pacientes submetidos a quimioterapia apresentam toxicidades que exigem redução de dose, enquanto 11% necessitam interromper o tratamento. Dados semelhantes foram reportados por Barbosa (2018), que observou que 60% dos pacientes apresentaram atrasos entre ciclos e semanas de tratamento, 50% tiveram redução de dose, e 33,3% suspenderam o tratamento em virtude de toxicidade hematológica. Neste estudo, foram registrados 67 episódios de atraso nos ciclos, com uma média de 5,02 dias por atraso, principalmente devido à ocorrência de neutropenia, plaquetopenia, diarreia e náuseas. Os restantes motivos para os atrasos não foram especificados. No que diz respeito à redução de dose nas semanas de tratamento, Almeida (2020) e Barbosa et al., (2020) referem que essa alteração ocorreu em 24,8% das semanas, sendo que 39,7% dos casos foram atribuídos a toxicidade hematológica.

Barbosa (2018) afirma ainda que as presenças de comorbidades aumentam o risco de desenvolvimento de toxicidade hematológica durante a quimioterapia. A questão da presença de comorbidades associadas ao cancro merece atenção por parte da equipa assistencial, uma vez que o cancro é uma doença crónica, de tratamento longo, em que o paciente fica exposto aos esquemas de poliquimioterapia e medicações concomitantes, dando margem a interações medicamentosas (Almeida, 2020).

Diante do exposto, é importante perceber o risco de o doente desenvolver toxicidade durante a quimioterapia em regime FLOT, em especial os sinais de toxicidades hematológica e gastrointestinal, e procurar possibilidades de prevenção ou tratamento em tempo hábil, dado que a ausência deste planeamento/gestão do doente aumenta probabilidade de ocorrência de complicações advindas destas toxicidades, levando a alterações no plano terapêutico programado ou interrupção no tratamento.

2.4 Classificação da toxicidade hematológica e papel do GCSF

Em relação ao grau da toxicidade, o Instituto Nacional do Cancro dos Estados Unidos (NCI) publicou, em 2010, o 4º volume do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Trata-se de uma terminologia descritiva de toxicidade de agentes quimioterápicos, acompanhada de uma escala de gravidade (graus 0 a 5), de acordo com os sistemas orgânicos comprometidos (U.S. Department of Health and Human Services, 2017). Dessa maneira, a graduação da toxicidade aos agentes quimioterápicos é definida como:

- **Grau 0:** nenhuma ocorrência de evento adverso ou dentro dos valores normais;
- **Grau 1:** Leve, sem intervenção médica, assintomático, observações clínicas ou de diagnóstico ;
- **Grau 2:** Moderado, com a mínima intervenção, intervenção local ou não invasiva;
- **Grau 3:** severo, sintomas significantes que requerem hospitalização ou prolongamento de hospitalização, mas sem risco imediato de vida; incapacitado; limitando os cuidados pessoais;
- **Grau 4:** consequências com risco de vida, intervenção urgente;
- **Grau 5:** morte.

A tabela abaixo categoriza as séries sanguíneas dos neutrófilos, leucócitos, hemoglobina e plaquetas com base em diferentes graus de toxicidade. Os graus variam de 1 a 4, sendo que quanto maior o grau, mais crítico é o estado clínico e menores são os valores das séries sanguíneas. Por exemplo, no caso de neutropenia febril, esta é classificada como Grau 3 quando os níveis de neutrófilos são inferiores a 1000/mm³, associados a uma temperatura única superior a 38,3 °C ou uma temperatura sustentada igual ou superior a 38 °C por mais de uma hora. Já a Grau 4 corresponde a uma condição com risco de vida, que exige intervenção médica imediata. Após um episódio de neutropenia febril, o risco de recorrência em ciclos subsequentes de quimioterapia é estimado entre 50% e 60% (Sobrevilla Calvo et al., 2016).

Tabela 1- Classificação da toxicidade hematológica (Mina et.al 2018)

Séries sanguíneas	Toxicidade			
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Neutrófilos	< 1.600 – 1.500/mm ³	< 1.499 – 1.000/mm ³	999 - 500/mm ³	<500/mm ³
Leucócitos	< 4.000 – 3.000/mm ³	< 3000 - 2000/mm ³	< 1.999 – 1.000/mm ³	<1000/mm ³
Hemoglobina	< 12- 10,0 g/dL	9,9 – 8,0 g/dL	Hgb <8,0 g/dL	indicada necessidade de intervenção urgente
Plaquetas	< 140.000 – 75.000/mm ³	< 75.000 – 50.000/mm ³	< 50.000 - 25.000/mm ³	<25.000/mm ³

A introdução do fator estimulador de colônias de granulócitos (*granulocyte colony-stimulating factor*; G-CSF) representou um avanço importante na gestão da toxicidade hematológica induzida pela quimioterapia, especialmente no que diz respeito à prevenção e controlo da neutropenia febril. Estes agentes atuam através da estimulação da proliferação, diferenciação e maturação dos precursores de neutrófilos na medula óssea, promovendo uma recuperação mais rápida dos níveis circulantes de leucócitos. Estudos clínicos têm demonstrado que o uso profilático de G-CSF reduz significativamente a incidência de neutropenia febril, atenuando a mielossupressão induzida pelos citotóxicos, diminuindo a duração e gravidade da neutropenia, bem como

o número de infecções documentadas e os dias de hospitalização (Conte et al., 2019; Sobrevilla Calvo et al., 2016). Consequentemente, o G-CSF contribui para a manutenção da densidade relativa de dose, reduzindo a necessidade de atrasos nos ciclos e de reduções na dose de quimioterapia. Apesar de o seu uso não estar diretamente associado a melhorias na sobrevivência global ou nas taxas de resposta tumoral, o G-CSF é fortemente recomendado pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) em situações em que o risco de neutropenia febril é elevado.

2.5 Exercício e quimioterapia

Historicamente, os doentes oncológicos eram aconselhados a restringir a prática de exercício físico, uma orientação que, apesar do avanço do conhecimento científico, ainda não foi completamente ultrapassada, sobretudo em situações clínicas marcadas por alterações nos parâmetros hematológicos. Os valores de referência hematológicos tradicionalmente utilizados para orientar a prescrição de exercício foram fortemente influenciados por preocupações relacionadas com o potencial agravamento da fadiga associada à anemia, o risco de hemorragia em contexto de trombocitopenia e a maior vulnerabilidade a infecções decorrente da leucopenia (Mina et al., 2018). Consequentemente, muitos doentes em tratamento com quimioterapia, frequentemente afetados por mielodepressão, tendem a reduzir significativamente os seus níveis de atividade física. Esta inatividade contribui para a diminuição da capacidade funcional e agravamento da fadiga muscular, aumentando simultaneamente a suscetibilidade a infecções, o risco de hospitalizações e, em última instância, a mortalidade (Ferreira et al., 2016).

No entanto, a *Clinical Oncology Society of Australia* (COSA) considera que existem provas suficientes, capacidade e necessidade para apoiar a promoção da atividade física e orientações para o exercício através da sua incorporação nos cuidados oncológicos habituais (Mina et al., 2018). O exercício físico (desde que bem planeado, executado e controlado) pode contribuir para a diminuição da toxicidade relativamente à quimioterapia, ajudando o paciente a superar algum desconforto durante o tratamento. Desta forma, o exercício físico pode ser usado como estratégia para manter o sistema imune em alerta constante, para que quando ocorra um evento que possa ser nocivo, produza uma resposta rápida e eficiente (Nogueira, H. S., & Lima, W. P. 2018). Programas

de exercício aeróbico, força ou combinado aumentam a massa muscular do paciente, reduzindo um dos maiores efeitos adversos do cancro, que é a perda de massa muscular e resistência (Rodríguez-Cañamero et al., 2022). O exercício físico já se encontra implementado como uma terapia auxiliar em pacientes assintomáticos ou de estadios baixos. Alguns estudos relatam que a atividade física está associada à diminuição de sintomas fisiológicos, como dor, neuropatia periférica e fadiga, bem como sintomas psicológicos de ansiedade e depressão em doentes com cancro (Albrecht et al., 2012). Como resultado desses efeitos físicos e psicológicos positivos, a atividade física demonstrou o potencial de melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e o estado funcional dos pacientes antes, durante e depois do tratamento do cancro (Albrecht et al., 2012).

Há evidências limitadas que sugerem que o treino de exercícios aeróbicos pode melhorar os níveis de eritrócitos, particularmente a hemoglobina, em indivíduos durante a fase de reabilitação após tratamentos de quimioterapia (Drouin et al., 2006). Saxton et al. (2003), avaliaram o exercício aeróbico com exercício de força excêntrica podendo-se observar aumentos na contagem dos leucócitos, principalmente os neutrófilos. Enquanto o exercício de força promove uma resposta local, o exercício aeróbico apresenta uma resposta imune sistêmica (Ferreira et al., 2016). Em população não oncológica, os exercícios de intensidade moderada praticados regularmente, mostram uma associação com a diminuição das infeções, principalmente relacionadas com o trato respiratório superior (NIEMAN et al, 1994). Adicionalmente, acredita-se que exercícios exaustivos possam levar a um quadro imunossupressor transitório, aumentando a suscetibilidade às infeções (PEDERSEN et al, 2000). O recrutamento dos leucócitos pode ser decorrente de efeitos do exercício aeróbico, tal como dos efeitos das catecolaminas e do cortisol e IL-6 na mobilização celular dos órgãos linfoides (RAMEL, 2003; SIMONSON, 2004; FOSCHINI, 2007).

O exercício físico pode promover alterações positivas nos parâmetros imunológicos, como foi possível verificar na realização de exercício aeróbicos, (ciclismo, corrida e natação) e exercício de resistência (exercícios isométricos, isotônicos ou isocinético), o aumento do número de leucócitos, linfócitos e neutrófilos dentro dos níveis fisiológicos considerados normais. Observou-se também um aumento da resistência do

organismo frente à citotoxicidade, havendo após o exercício uma estabilização no número de células NK e linfócitos T (SAWADA et al, 2010).

A anemia em pacientes com tumores sólidos é um problema comum que está associado à capacidade de exercício prejudicada, aumento da fadiga e menor qualidade de vida (Courneya et al., 2008). A baixa aptidão física tem uma incidência de 43,8% em doentes com cancro gástrico progressivo, está intimamente associada ao aumento da incidência de complicações pós-operatórias, a um mau prognóstico em doentes com cancro gástrico, à baixa tolerância ao tratamento oncológico peri-operatório, ao aumento da toxicidade e comprometimento dos resultados peri-operatórios, e à redução de 20 a 40% da capacidade fisiológica e funcional. A atividade física tem demonstrado um papel importante no aumento de número e atividade das células NK, durante e imediatamente após vários tipos de exercícios (KENDAL et al, 1990). Esse aumento deve-se à secreção de catecolaminas e epinefrina aumentadas durante a realização de exercícios o que se conjuga com as menores durações de neutropenia e níveis mais altos de hemoglobina. Evidências apontam que um aumento no gasto energético através do exercício físico proporcionaria um impacto positivo na sobrevida e minimizaria a morbidade relacionada ao cancro (HOLMES et al, 2005).

2.6 PRÉ-HABILITAÇÃO

A pré-habilitação cirúrgica (PREHAB) é uma intervenção desenhada para preparar emocionalmente e fisicamente o paciente para a cirurgia e reduzir os agentes de stress imediatos ou a longo prazo. A evidência sugere que a NACT antes da cirurgia confere uma vantagem de sobrevivência à maioria dos doentes com cancro gástrico localmente avançado (Tully et al., 2020). No entanto, esta abordagem terapêutica tende a agravar o estado nutricional e a função cardiopulmonar nestes doentes. A pré-habilitação durante a quimioterapia neoadjuvante no cancro do esófago tem o potencial de reduzir a inflamação, melhorar a função imunitária e melhorar a composição corporal (Li et al., 2024). A pré-habilitação durante a NACT no cancro esofagogástrico pode ajudar a preservar os parâmetros fisiológicos (VO₂max) e a massa muscular, bem como melhorar a qualidade de vida em pacientes submetidos a pré-habilitação. *Bausys et al. (citado em*

Li et al, 2024) revelou que a pré-habilitação melhora significativamente a adesão à terapêutica neoadjuvante, a condição física e o estado nutricional (Li et al., 2024).

A avaliação nutricional é uma componente importante da PREHAB durante o tratamento dos pacientes, permitindo uma avaliação do estado nutricional dos mesmos na fase de diagnóstico de maneira a realizar correções de déficits nutricionais, manter ou melhorar a massa muscular, otimizar a ingestão de nutrientes, bem como melhorar a reserva metabólica. Ademais, o acompanhamento psicológico na PREHAB é fundamental para auxiliar o paciente no controlo do stress e da ansiedade, na resiliência ao diagnóstico e ao tratamento e também por dar suporte motivacional ao paciente para a realização dos exercícios físicos e da prescrição dietética (Mansur & Gabriel, 2023).

Além do exercício físico estruturado ser fundamental na PREHAB, é de importância adicional que o paciente seja incentivado a aumentar os seus níveis de atividade física na sua rotina diária, o que, possivelmente, terá um impacto maior nas respostas peri e pós-operatórias desejadas. Um outro aspeto relevante a ser considerado é a adesão do paciente ao plano de exercício físico proposto. Estes devem ser prescritos em tipo e quantidade (volume e intensidade) suficientes para serem motivadores e desafiadores, e ainda para promoverem as alterações fisiológicas necessárias para o doente suportar os tratamentos, quer seja cirurgia, quer seja quimioterapia (Mansur & Gabriel, 2023).

Numa meta-análise os resultados sugeriram que a PREHAB foi capaz de: i) reduzir as complicações cirúrgicas graves, ii) reduzir a duração do internamento hospitalar e iii) retomar a capacidade funcional mais rapidamente após a cirurgia. Também foi verificado que os participantes submetidos a PREHAB apresentavam uma tendência de um menor risco de mortalidade pós-operatória aos 30 dias (Teixeira-Oliveira et al., 2024).

O programa de PREHAB deve ser oferecido ao paciente assim que a necessidade de cirurgia surgir, sendo demonstrado a sua importância e metodologia a fim de que o paciente possa entender e decidir sobre a sua conduta. Com a PREHAB o paciente será incentivado a realizar mudanças dos hábitos de vida tais como aumentar os níveis de atividade física, cessar ou reduzir o tabagismo e o etilismo, e tratar de variáveis clínicas relevantes. Entretanto, além de seguro e eficaz no que diz respeito à saúde integral do paciente, os programas de PREHAB também podem gerar redução de custos para os sistemas de saúde, devido à redução de custos peri-operatórios (um tempo de internação eficiente e um pós-operatório com boa recuperação), melhorar a qualidade de vida e

permitir ao paciente um retorno mais rápido às suas atividades cotidianas Barberan-Garcia et al. (citado em Mansur & Gabriel, 2023)

Apesar das crescentes evidências sobre os benefícios do exercício físico durante o tratamento oncológico, continuam a existir importantes lacunas relativamente à sua aplicação durante a quimioterapia perioperatória, particularmente no contexto de programas de pré-habilitação. A maioria dos estudos existentes centra-se na reabilitação após os tratamentos ou em populações oncológicas mais estáveis, sendo ainda escassos os ensaios que explorem o impacto de programas de exercício físico estruturado durante a quimioterapia neoadjuvante, sobretudo no que diz respeito à modulação da toxicidade hematológica e à evolução clínica dos sintomas durante o tratamento. Neste contexto, o presente estudo pretende contribuir para colmatar essas lacunas, através da comparação entre um programa de exercício físico estruturado, inserido num plano de pré-habilitação, e uma intervenção não estruturada (baseada apenas em recomendações gerais de atividade física), durante o tratamento com quimioterapia neoadjuvante.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se a implementação de um programa estruturado de exercício físico no contexto de pré-habilitação (PREHAB) está associada a menor toxicidade hematológica, em comparação com uma intervenção não estruturada baseada apenas nas recomendações gerais da Organização Mundial da Saúde (OMS)

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar os parâmetros hematológicos (hemoglobina, leucócitos, plaquetas, neutrófilos e linfócitos) entre o grupo submetido a pré-habilitação com exercício estruturado e o grupo com intervenção não estruturada, ao longo do tratamento oncológico;
- Monitorizar a evolução de sintomas clínicos durante o tratamento com quimioterapia, com o objetivo de avaliar a eficácia do programa de exercício físico estruturado face à intervenção não estruturada;
- Determinar a incidência e a gravidade dos efeitos adversos hematológicos associados à quimioterapia em ambos os grupos de intervenção.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

O estudo foi efetuado no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto), no âmbito do projeto “PROTECT”. Os potenciais participantes foram identificados na primeira consulta hospitalar ou na reunião multidisciplinar de oncologia, onde foi decidido o plano do doente. Todos os doentes consecutivos com adenocarcinoma do estômago ou da JEG, localmente avançado, potencialmente ressecável, submetidos a quimioterapia peri-operatória com o regime FLOT foram sinalizados. Na primeira visita clínica para discutir o plano terapêutico, um cirurgião ou médico oncologista ou anestesista pediu ao paciente para considerar a participação no estudo. Os doentes receberam um folheto explicativo sobre os objetivos do estudo, as obrigações inerentes à participação e possíveis riscos.

Durante a segunda visita, os participantes foram selecionados segundo os critérios de elegibilidade e assinaram o consentimento informado. Os participantes também foram informados de que poderiam interromper e/ou desistir do estudo a qualquer altura, sem comprometer os seus cuidados. O investigador ou a equipa médica tinham a capacidade de descontinuar um participante do estudo pelas seguintes razões: i) retirada do consentimento; ii) não conformidade com o braço do estudo e/ou procedimentos do estudo; iii) desenvolvimento de uma nova doença que limite a participação no exercício físico; v) acontecimentos adversos considerados incompatíveis com a continuação segura do estudo; vi) o investigador e/ou a equipa médica decidirem que é do melhor interesse do doente a retirada e/ou descontinuação do participante no estudo.

4.2 Critérios de elegibilidade:

Este estudo incluiu doentes consecutivos com adenocarcinoma localmente avançado e potencialmente ressecável do estômago ou da JEG submetidos a quimioterapia perioperatória com regime FLOT que preenchem os seguintes critérios:

i) ter idade superior a 18 anos; ii) não apresentar contra-indicações para o exercício físico como anemia severa, neutropenia com contagem de neutrófilos inferior a 1000/mcL, trombocitopenia severa; febre, infeção, falta de ar, dor no peito ou dor músculoesquelética; fadiga extrema; arritmia de novo ou palpitações; tontura ou desmaios

recentes; náuseas, vômitos e/ou diarreia; saturação de oxigénio a menos de 88%; angina moderadamente severa; cianose ou palidez iii) devolver o consentimento informado assinado; iv) aceitar cumprir os procedimentos do estudo. Foram excluídos os doentes tratados para outro cancro nos últimos 5 anos (exceto carcinoma basocelular da pele ou carcinoma in situ do colo do útero), com incapacidade legal (pessoa privada de liberdade ou sob tutela), distúrbios cognitivos ou psiquiátricos graves, amamentação, gravidez (ou a planear engravidar). Abaixo, apresenta-se um fluxograma relativo aos participantes incluídos e excluídos do programa (Figura 1).

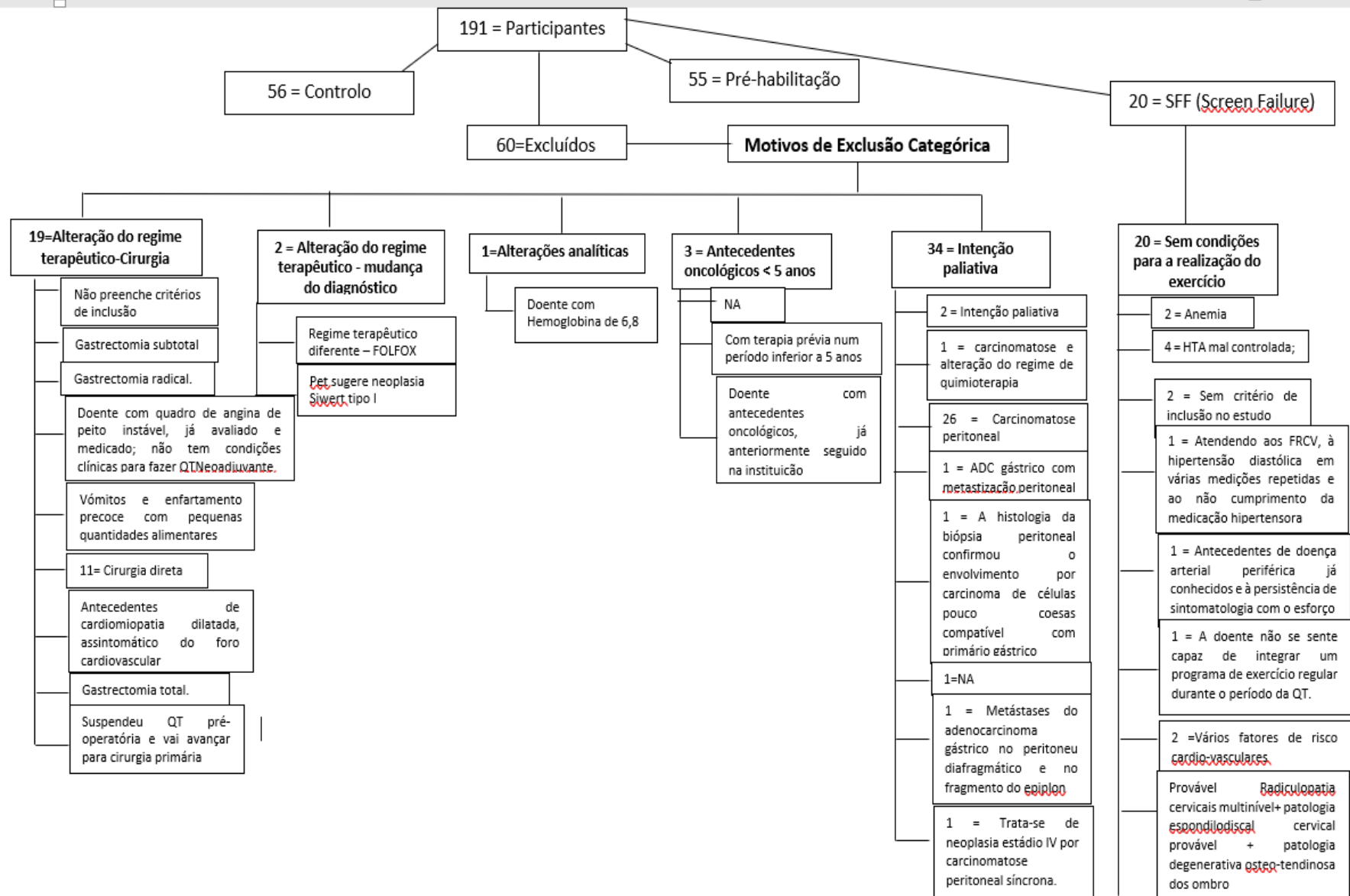
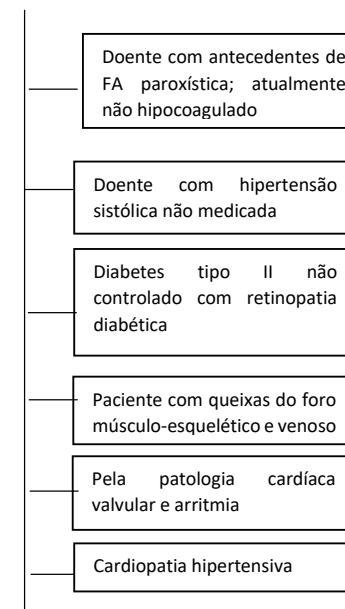


Figura 1- Fluxograma de excluídos



4.3 Caracterização dos participantes

A caracterização sociodemográfica, clínica e patológica dos participantes foi realizada na primeira consulta do ensaio clínico “PROTECT”, com base na informação recolhida diretamente junto dos doentes. Sempre que necessário, os dados foram complementados através da consulta de registos clínicos e bases de dados institucionais do hospital. Os participantes foram submetidos a quatro momentos de avaliação ao longo do seu percurso terapêutico. A primeira avaliação, considerada avaliação basal, teve lugar no momento da inclusão no estudo, antes do início da quimioterapia. A segunda avaliação foi realizada após a conclusão da quimioterapia neoadjuvante, permitindo avaliar o impacto do tratamento em comparação com a avaliação basal. As duas avaliações subsequentes ocorreram aos 30 dias (AV3) e 90 dias (AV4) após a alta hospitalar posterior à cirurgia.

Cada avaliação incluiu uma abordagem multidimensional, composta pelo preenchimento de questionários, recolha de análises sanguíneas, e avaliação do estado nutricional, psicológico, do risco cirúrgico, da qualidade de vida, do nível de atividade física e da aptidão física. Esta última foi avaliada por meio de vários testes funcionais, nomeadamente força de preensão manual; teste de levantar da cadeira, caminhar e voltar a sentar; teste de sentar e levantar durante 30 segundos; velocidade de marcha em 5 metros; teste dos 6 minutos de marcha; e medição dos perímetros do braço e da região do gêmeo, bem como do peso corporal e da massa magra estimada. Foram ainda recolhidos sinais vitais, incluindo a frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, e temperatura corporal.

4.4 Intervenção

Foi adotada uma abordagem de pré-habilitação multimodal, combinando intervenções de exercício físico com acompanhamento nutricional, apoio psicológico e otimização médica, ajustadas às necessidades individuais de cada doente. Considerando que a componente médica, bem como o suporte nutricional e psicológico, já integra os cuidados habituais prestados no contexto clínico, o único elemento adicional introduzido no presente estudo foi o programa de exercício físico domiciliário.

Após a confirmação da elegibilidade por especialistas em Medicina Física e de Reabilitação, e assegurado o cumprimento de todos os critérios de inclusão, os participantes foram aleatoriamente distribuídos, numa proporção de 1:1, por dois grupos de intervenção distintos: i) Protocolo 1 (P1): exercício não estruturado; Protocolo 2 (P2): exercício estruturado. O Protocolo 1 consistiu na prescrição das recomendações gerais da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a prática de atividade física, incentivando os participantes a manterem-se ativos ao longo do tratamento oncológico. As recomendações incluíam a realização de pelo menos 150 minutos semanais de atividade física de intensidade moderada ou 75 minutos de intensidade vigorosa. O Protocolo 2, por sua vez, envolveu um programa estruturado de exercício físico, com o objetivo de otimizar o condicionamento funcional dos participantes. Este incluía sessões orientadas de treino aeróbico, treino de força muscular e treino dos músculos inspiratórios, com conteúdos adaptados às características e limitações de cada doente.

Independentemente do grupo de alocação, todos os participantes beneficiaram de uma sessão educativa inicial conduzida por um fisioterapeuta, na qual foram apresentadas instruções verbais e visuais relativas à rotina de exercícios. Adicionalmente, foi entregue um diário de exercícios ilustrado para facilitar a automonitorização, bem como materiais de apoio à prática domiciliária, como bandas elásticas de resistência e dispositivos de treino muscular inspiratório.

Durante esta sessão, foi reforçada a importância da atividade física ao longo do percurso terapêutico, assegurando-se que cada participante compreendia o protocolo que lhe havia sido atribuído. Um manual detalhado, alinhado com o protocolo de intervenção correspondente, foi igualmente fornecido como instrumento de referência contínua.

Os participantes foram incentivados a iniciar o programa de exercício o mais precocemente possível após a definição do plano terapêutico, mantendo a prática até à data da admissão hospitalar para realização da cirurgia de ressecção tumoral.

4.5 Avaliação da adesão ao tratamento e dos efeitos adversos hematológicos

O regime de quimioterapia FLOT (5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel) compreende um total de 8 ciclos, com um intervalo de 15 dias entre cada um. A estratégia terapêutica inclui 4 ciclos em fase neoadjuvante (antes da cirurgia) e 4 ciclos em fase adjuvante (após a cirurgia).

Para monitorizar a toxicidade hematológica, foi realizado um hemograma em cada ciclo, no âmbito da prática clínica de rotina no IPO-Porto. Esta análise laboratorial permitiu a monitorização longitudinal de parâmetros hematológicos relevantes, nomeadamente hemoglobina, leucócitos totais, plaquetas, neutrófilos e linfócitos, possibilitando a identificação de efeitos adversos hematológicos relacionados com o tratamento. A severidade da toxicidade hematológica foi classificada de acordo com os critérios do *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, versão 5.0, publicados pelo *U.S. National Cancer Institute*. Para cada parâmetro hematológico (anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e linfopenia), foi atribuído um grau de toxicidade entre 0 (ausente) e 4 (toxicidade grave), com base nos valores laboratoriais observados. Os resultados foram analisados com base nos valores de referência ajustados para idade e sexo. Esta classificação permitiu quantificar a gravidade dos efeitos adversos e realizar análises comparativas entre grupos e ao longo do tempo. Adicionalmente, foi registado o número de ampolas de G-CSF (fator estimulador de colónias de granulócitos) administradas ao longo do tratamento, como indicador complementar da gestão clínica da neutropenia.

Foram avaliadas a redução de dose e necessidade de adiamentos de ciclos de quimioterapia. A adesão ao tratamento foi avaliada em duas dimensões:

1. Adesão aos ciclos de quimioterapia: calculada pela razão entre o número de ciclos efetivamente realizados e o número total previsto (8 ciclos), expressa em percentagem.
2. Adesão à administração dos fármacos: para cada fármaco do esquema FLOT (docetaxel, oxaliplatina, leucovorina e 5-fluorouracilo), foi determinada a percentagem administrada em cada ciclo. Em seguida, foi calculada a média dessas percentagens ao longo dos ciclos para cada

fármaco. A média global de adesão aos fármacos foi obtida somando-se os valores médios dos quatro fármacos e dividindo o total por quatro.

A adesão global ao tratamento foi então determinada pela média entre a adesão aos ciclos de quimioterapia e a adesão média aos fármacos, permitindo uma estimativa abrangente da conformidade com o plano terapêutico.

4.6 Análise Estatística

As bases de dados foram construídas no Microsoft Excel, utilizado também para a elaboração de tabelas e gráficos descritivos. As análises estatísticas foram conduzidas com recurso aos softwares SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) e Excel, de acordo com a natureza dos dados e os objetivos analíticos definidos.

A normalidade das distribuições das variáveis contínuas foi avaliada utilizando os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov, consoante o tamanho da amostra e os requisitos de cada teste. As variáveis contínuas, nomeadamente hemoglobina, leucócitos, plaquetas, neutrófilos e linfócitos, foram descritas através de medidas de tendência central e dispersão: média, desvio padrão, valores mínimo e máximo.

Para a análise da evolução dos parâmetros hematológicos ao longo do tempo, considerando que foram recolhidas medidas repetidas em cada participante ao longo dos diferentes ciclos de quimioterapia, foram utilizados o teste de Friedman, quando os dados não apresentaram distribuição normal e a ANOVA de medidas repetidas, para as variáveis com distribuição normal. Estes testes permitiram avaliar diferenças estatisticamente significativas ao longo do tempo e entre os grupos de intervenção, identificando padrões de alteração dos parâmetros ao longo do tratamento. As variáveis categóricas, tais como a incidência e os graus de anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia e linfopenia, foram analisadas através de frequências absolutas e relativas. Para a comparação entre grupos, foram aplicados o teste exato de Fisher, nos casos de tabelas 2x2 e amostras reduzidas ou o teste do qui-quadrado ou Fisher-Freeman-Halton, quando o número de categorias ou de grupos exigia uma análise mais robusta. Adicionalmente, o teste exato de Fisher foi utilizado nas seguintes análises de associação entre variáveis categóricas binárias: frequência de adiamentos de ciclos de quimioterapia entre grupos; avaliação das reduções de dose por ciclo e entre grupos. O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$) para todas as análises realizadas.

5. RESULTADOS

5.1 Caraterização da amostra

Um total de 191 pacientes com cancro gástrico foram inicialmente recrutados. Destes, 60 foram excluídos. A população remanescente foi distribuída por três grupos, totalizando 131 participantes, conforme detalhado a seguir: i) Grupo de pre-habilitação não estruturada (n=56), alocados ao Protocolo 1; ii) Grupo de pré-habilitação estruturada (n=55), alocados ao Protocolo 2; iii) Grupo *Screen Failure Follow* (SFF; n=20). O grupo SFF compreendeu pacientes que falharam o screening inicial para a prática de exercício físico, mas que, contudo, continuaram a ser acompanhados. Os participantes do grupo SFF não receberam qualquer intervenção ou aconselhamento específico, realizando apenas as avaliações físicas programadas, funcionando assim como um grupo de controlo adicional para observação.

A média de idades é de 62,5 de uma faixa etária entre 35 anos até 78 anos com 36 participantes do género feminino com média de idade 62,81 e 94 participantes do género masculino com média de idade 63,13. O teste Exato de Fisher mostrou que não houve associações estatísticas entre os grupos e géneros ($F=2.188$; $p = 0.351$). O teste de Kruskal-Wallis, mostrou que não houve diferenças significativas entre os grupos e idade [$H(2) = 4.446$; $p=0.108$ devido à correção de Bonferroni. O teste Exato de Fisher mostrou que não houve diferenças entre os grupos e IPAQ ($F=4.540$; $p = 0.341$). A Tabela 2 mostra a caraterização da amostra por grupos e total:

Tabela 2 - Caraterização da amostra

	Protocolo 1	Protocolo 2	SFF	Total
N	56	55	20	131
Idade média±DP	63(14)	65(11)	69(8)	62,5
Mínimo e máximo	35 a 78	40 a 76	53 a 76	35 até 78 anos

Género, n				
Masculino	42	36	16	70
Feminino	13	19	4	33
Estado civil, n				
• Casados	42 (76.4%)	37 (67.3%)	16 (80%)	95 (73,1 %)
• Divorciados	5 (9.1%)	6 (10.9%)	2 (10%)	13 (10%)
• Solteiros	3 (5.5%)	4 (7.3%)	1 (5%)	8 (6,2%)
• União de Facto	0 (0%)	2 (3.6%)	0 (0%)	2 (1,5%)
• Viúvos	5 (9.1%)	6 (10.9%)	1 (5%)	12 (9,2%)
Escolaridade, n				
• Educação pós-secundária e não-terciária (CET)	1 (1.82%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.77%)
• Educação primaria (1º,2º,3º,4ºanos)	25 (45.45%)	29 (52.73%)	15 (75%)	69 (53.08%)
• Educação secundária (10º, 11º e 12º anos)	0 (0%)	1 (1.82%)	0 (0%)	1 (0.77%)
• Educação secundaria avançada (10º,11º,12º anos)	4 (7.27%)	10 (18.18%)	1 (5%)	15 (11.54%)
• Educação secundaria de base (5ºano, 6ºano, 7ºano, 8ºano, 9ºano)	19 (34.55%)	12 (21.82%)	3 (15%)	34 (26.15%)
• Licenciatura (ou bacherelato pré-bolonha)	2 (3.64%)	3 (5.45%)	1 (5%)	6 (4.62%)
• Mestrado	2 (3.64%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.54%)
• Branco	2 (3.64%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.54%)
IPAQ				
• Baixa	26 (46,4%)	22 (40%)	9 (45%)	57 (43,5%)

- Moderada - Alta	12(21.4%)	21 (38.2%)	4 (20%)	37 (28,2%)
	18(32.1%)	12 (21.8%)	7 (35%)	37 (28,2%)
ECOG status, n				
0	32 (57.1%)	39 (70.9%)	10 (50%)	81 (61.8%)
1	23 (41.1%)	14 (25.5%)	6 (30%)	43 (32.8%)
2	1 (1.8%)	2 (3.6%)	3 (15%)	6 (4.6%)
3	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (0.8%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Estadio do tumor T, n				
T1	1 (2.1%)	2 (4.9%)	1 (6.7%)	4 (3.9%)
T2	6 (12.8%)	4 (9.8%)	3 (20%)	13 (12.6%)
T2/3	1 (2.1%)	2 (4.9%)	0 (0%)	3 (2.9%)
T3	14 (31.1%)	21 (51.2%)	5 (33.3%)	40 (38.8%)
T3/4	1 (2.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
T4	22 (46.8%)	8 (19.5%)	6 (40%)	36 (35%)
TX	2 (4.3%)	4 (9.8%)	0 (0%)	6 (5.8%)
Estadio do tumor N, n				
NX	5 (10%)	1 (2.1%)	0 (0%)	6 (5.4%)
N0	4 (8%)	8 (17%)	1 (6.7%)	13 (11.6%)
N1	7 (14%)	4 (8.5%)	0 (0%)	11 (9.8%)
N2	1 (2%)	2 (4.3%)	1 (6.7%)	4 (3.6%)
+	33 (66%)	32 (68.1%)	13 (86.7%)	78 (69.6%)
Estadio do tumor M, n				
M0	41 (89.1%)	41 (91.1%)	14 (93.3%)	96 (90.6%)
M1	0 (0%)	2 (4.4%)	0 (0%)	2 (1.9%)
MX	5 (10.9%)	2 (4.4%)	1 (6.7%)	8 (7.5%)

Parâmetros Hematológicos				
Médias (Classificação):	5,24 (OK)	5,05 (OK)	5,61 (OK)	5,13 (OK)
• Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	281 (OK)	267 (OK)	270 (OK)	275 (OK)
• Plaquetas (x10 ⁹ /L)	13,17 (OK)	13,57 (OK)	13,32 (OK)	13,3 (OK)
• Hemoglobina (g/dL)	8,15 (OK)	8,1 (OK)	8,56 (OK)	8,20 (OK)
• Leucócitos (x10 ⁹ /L)				
• Linfócitos (x10 ⁹ /L)	1,97 (OK)	2,20 (OK)	1,97 (OK)	2.11 (OK)

No que diz respeito ao estado funcional avaliado pela escala ECOG, a maioria dos participantes apresentava status 0 ou 1. As categorias ECOG 2 e superiores foram pouco frequentes, com apenas 1 caso no grupo SFF a apresentar status ECOG 2. Não houve casos com status 3 ou superior.

Relativamente ao estadiamento tumoral, o Estadio T variou entre T1 e T4, com alguns casos classificados como TX, o Estadio N apresentou maioritariamente doentes com N0, N1 e N2 e o Estadio M foi predominantemente M0, com poucos casos de M1 ou MX.

Por fim, os parâmetros hematológicos médios analisados encontravam-se dentro dos limites de normalidade em todos os grupos no início do tratamento.

Nesta amostra, os participantes apresentavam uma ampla variedade de patologias associadas (Gráfico 1), com destaque para a elevada prevalência de comorbilidades metabólicas, presentes em 75,7% dos casos. Estas incluíram dislipidemia, anorexia, diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, obesidade, síndrome dispéptica, hipercolesterolemia, nódulos na tiroide, excesso ponderal e perda ponderal. As patologias cardiovasculares foram também altamente prevalentes (63,1%), englobando hipertensão arterial, doença do nó sinusal, arritmias cardíacas, cardiopatia hipertensiva, insuficiência venosa periférica, fibrilação auricular e estados de hipocoagulação. Por sua vez, patologias músculo-esqueléticas estiveram presentes em 42,3% dos participantes, com diagnóstico de artrose, bursite, hérnia discal, osteopenia, tendinites, próteses articulares, patologias osteoarticulares degenerativas e síndrome do ombro doloroso. Importa salientar que a maioria dos doentes apresentava mais do que uma comorbilidade, refletindo o perfil clínico complexo desta população oncológica.

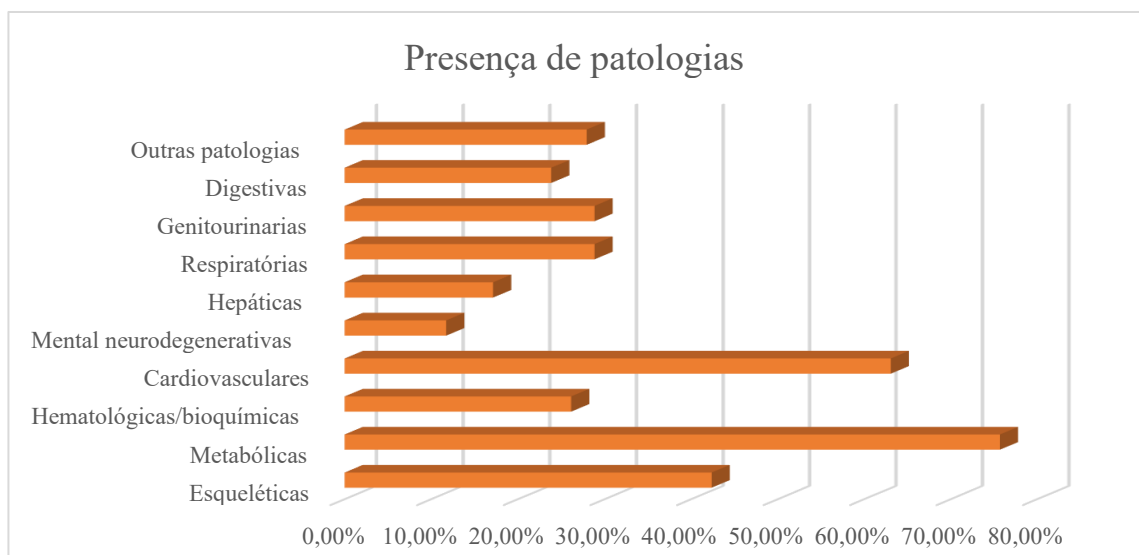


Gráfico 1 - Prevalência de comorbilidades na amostra estudada

5.2 Análise dos parâmetros hematológicos

Tabela 3 - Parametros hematológicos e classificação das médias

		Controlo				Pré-habilitação				SFF				Classificação		
		Intervalo	Median a	Mínim o	Máxim o	Interval o	Median a	Mínim o	Máxim o	Interval o	Median a	Mínim o	Máxim o	Controlo	Pré- habilitação	SFF
CICLO 1	Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	13,61	5,86	2,4	16,01	10,82	6,35	2,16	12,98	10,13	6,89	3,57	13,7	OK	OK	OK
	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	342	265	161	503	275	271	142	417	406	264	177	583	OK	OK	OK
	Hemoglobina (g/dL)	7,3	13,7	10,3	17,6	8	13,8	9,1	17,1	10,5	12,3	7,2	17,7	OK	OK	OK
	Leucócitos (x10 ⁹ /L)	13,1	8,85	4,76	17,86	11,06	9,44	5	16,06	9,47	9,61	5,81	15,28	OK	OK	OK
	Linfócitos (x10 ⁹ /L)	2,69	1,405	0,56	3,25	3,05	2,04	0,62	3,67	2,42	1,82	0,81	3,23	OK	OK	OK
CICLO 2	Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	12,19	2,485	0,07	12,26	13,47	1,37	0,17	13,64	13,36	3,925	0,16	13,52	OK	OK	OK
	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	264	254	151	415	426,53	247	1,47	428	344	262	143	487	OK	OK	OK
	Hemoglobina (g/dL)	6,1	12,75	10,2	16,3	8,4	13,1	8,2	16,6	8,2	12,25	8,9	17,1	OK	OK	OK
	Leucócitos (x10 ⁹ /L)	14,91	4,525	1,44	16,35	14,85	3,96	1,17	16,02	14,71	6,34	1,15	15,86	OK	OK	OK
	Linfócitos (x10 ⁹ /L)	3,34	1,17	0,55	3,89	3,18	1,37	0,52	3,7	3,05	1,475	0,42	3,47	Grau 1	OK	OK
CICLO 3	Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	12,29	2,46	0,16	12,45	11,72	2,85	0,28	12	9,37	2,58	0,49	9,86	OK	OK	OK
	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	333	234,5	101	434	369	233	105	474	387	233	142	529	OK	OK	OK
	Hemoglobina (g/dL)	7,1	12,75	9,5	16,6	7	12,85	8,9	15,9	7,9	11,9	8,7	16,6	OK	OK	OK
	Leucócitos (x10 ⁹ /L)	13,71	5	1,43	15,14	12,61	4,96	1,82	14,43	11,68	4,89	1,29	12,97	OK	OK	OK
	Linfócitos (x10 ⁹ /L)	2,93	1,385	0,57	3,5	2,68	1,45	0,38	3,06	5,85	1,27	0,34	6,19	Grau 1	OK	OK
CICLO 4	Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	10,89	2,34	0,19	11,08	11,55	2,62	0,26	11,81	10,93	4,41	0,21	11,14	OK	OK	OK
	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	341	192	116	457	436	210	72	508	502	192	90	592	OK	OK	OK
	Hemoglobina (g/dL)	6,2	12,6	9,5	15,7	7,3	12,5	8,7	16	7,5	11,8	8,5	16	OK	OK	OK
	Leucócitos (x10 ⁹ /L)	14,52	4,86	1,15	15,67	13,86	5,48	1,38	15,24	12	6,26	2,07	14,07	OK	OK	OK
	Linfócitos (x10 ⁹ /L)	3,13	1,17	0,46	3,59	3,41	1,7	0,68	4,09	2,65	1,31	0,48	3,13	Grau 1	OK	Gra u 1

Ao longo dos quatro ciclos de quimioterapia, observou-se uma tendência decrescente nos valores de leucócitos, plaquetas e hemoglobina, embora dentro de intervalos laboratoriais de normalidade.

Os neutrófilos apresentaram valores *borderline* baixos nos grupos Protocolo 1 e 2 a partir do Ciclo 2. (*Tabela 3*). No Ciclo 2, o grupo SFF teve valores significativamente mais baixos de neutrófilos comparativamente ao grupo Protocolo 2 ($p=0.002$) e entre o grupo de controlo e pré-habilitação [$H(2) = 14.369$; $p=0.048$], no qual este foi anulado pela correção de Bonferroni ($p=0.143$). Nos restantes ciclos se verificaram diferenças significativas entre grupos e neutrófilos, tendo o ciclo 1 [$H(2) = 0.791$; $p=0.673$]; ciclo 3 [$H(2) = 0.376$; $p=0.829$]; ciclo 4 [$H(2) = 2.585$; $p=0.275$];

No caso das plaquetas observou-se que foram sempre descendo em cada ciclo de quimioterapia em todos os grupos, notando-se uma diferença maior no grupo SFF, pois este era o que tinha iniciado com um número superior de plaquetas no C1 e, acabou por ter diminuição mais acentuada até C4 (mantendo à mesma os valores dentro dos limites) (*Tabela 2*). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ao longo dos ciclos.

Já na hemoglobina a partir de C2 também acabou por se manter perto do valor *borderline* baixo em todos os grupos (*Tabela 3*). Nos quatro ciclos, os valores de significância estão consistentemente acima de 0.05, o que sugere que não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Por sua vez, nos linfócitos, durante o primeiro ciclo, os valores demonstraram ser *borderline* em todos os grupos, tendo o grupo Protocolo 1 apresentado uma média classificada "Grau 1" no ciclo de quimioterapia 2, 3 e 4 e o grupo SFF, apresentou resultados de "Grau 1" no ciclo de quimioterapia 4 (*Tabela 3*). No ciclo 1 de quimioterapia entre o grupo Protocolo 1 e Protocolo 2 verificou-se diferenças significativas [$H(2) = 0.13.248$; $p=0.028$], mas o valor ajustado (.085) indica que a significância desaparece após a correção de Bonferroni. No ciclo 2 [$H(2) = 3.549$; $p=0.170$]; e 3 [$H(2) = 0.922$; $p=0.631$] não se observaram diferenças significativas. No ciclo 4, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre o grupo Protocolo 1 e Protocolo 2 [$H(2) = 0.22.355$; $p=0.001$], no qual indica que o grupo Protocolo 1 tem valores significativamente menores do que o grupo Protocolo 2.

Por fim, verificou-se nos leucócitos que estes diminuíram a partir do ciclo de quimioterapia 2, e quer o grupo Protocolo 1 quer SFF, obtiveram um ligeiro aumento na C4, enquanto o grupo de controlo manteve-se constante entre C1, C2, C3 (*Tabela 3*). No ciclo 2, verificou-se diferenças significativas entre o grupo de Protocolo 2 e SFF [$H(2) = -24.422$; $p=0.007$], com os valores do grupo SFF menores do que os do Protocolo 2. Nos restantes ciclos não foi verificado diferenças significativas, ciclo 1 [$H(2) = 1.578$; $p=0.454$]; ciclo 3 [$H(2) = 0.039$; $p=0.981$]; ciclo 4 [$H(2) = 5.388$; $p=0.0068$].

5.3 Prevalência e graus de toxicidade hematológica

A prevalência de toxicidade hematológica, por grau, após o primeiro ciclo de quimioterapia, encontra-se representada no Gráfico 2.

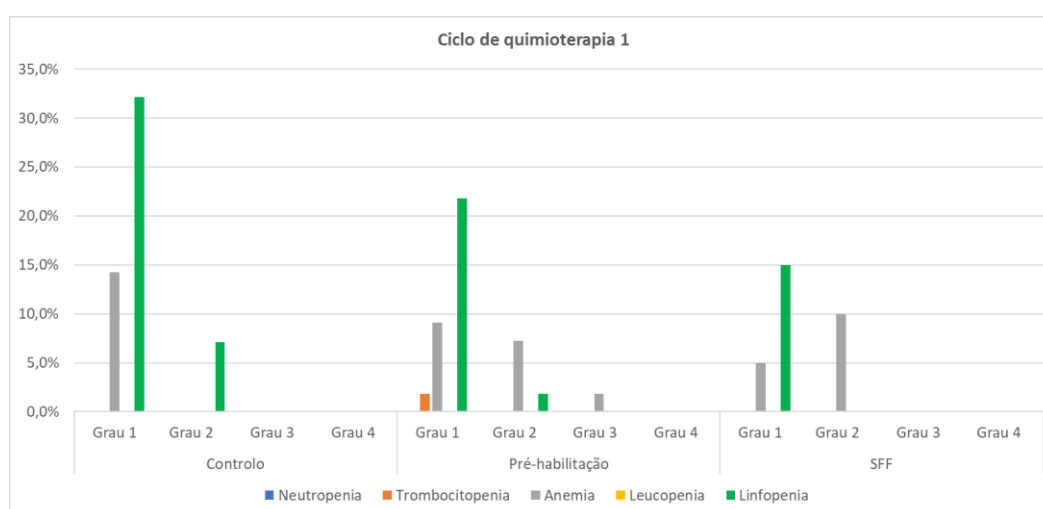


Gráfico 2 - Prevalência de toxicidade hematológica, por grau, após o primeiro ciclo de quimioterapia

A linfopenia é a condição mais frequente em todos os grupos, com destaque no Grau 1, chegando a cerca de 30% no grupo Protocolo 1, perto de 25% no Protocolo 2, e 15% no grupo SFF. A anemia foi menos frequente, mas aparece de forma consistente no Grau 1 em todos os grupos. Não se verificaram casos de neutropenia, trombocitopenia e leucopenia.

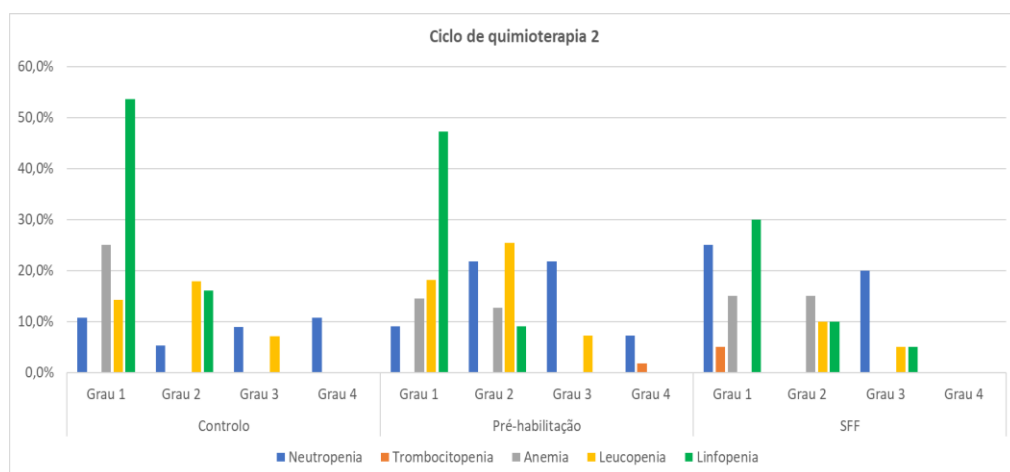


Gráfico 3 - Prevalência de toxicidade hematológica, por grau, após o segundo ciclo de quimioterapia

A linfopenia continua a ser um dos efeitos adversos mais prevalentes em todos os grupos principalmente no grau 1, ultrapassando os 50% no grupo Protocolo 1.

A leucopenia tem uma prevalência moderada nos graus iniciais (Grau 1 e 2) especialmente no grupo Protocolo 1 e 2, tendo esta uma prevalência menor no grau 3. A neutropenia surge neste ciclo, nos diversos graus e grupos, havendo maior proporção no grupo Protocolo 2, atingindo os 20% nos graus 2 e 3. A trombocitopenia é quase nula e a anemia tem ligeiras subidas em todos os grupos comparando com o ciclo anterior.

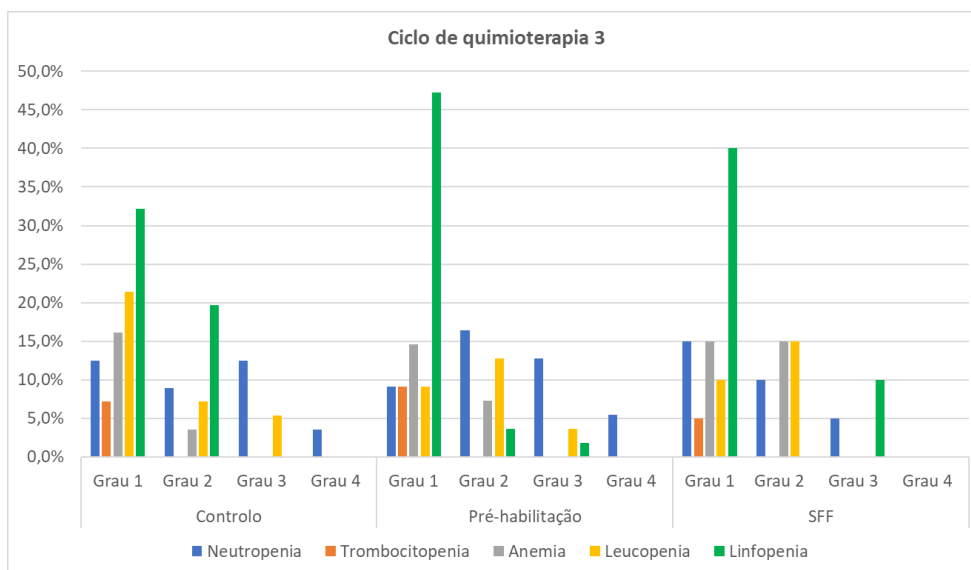


Gráfico 4 - Prevalência de toxicidade hematológica, por grau, após o terceiro ciclo de quimioterapia

A linfopenia continua a ser a mais frequente, mas apenas nos graus mais baixos (1 e 2); tendo sido mais prevalente no grupo Protocolo 2 (~45%). A neutropenia teve ligeiras subidas comparadas com o ciclo anterior. A trombocitopenia tem uma prevalência baixa no grau 1, e inexistentes nos restantes graus. A leucopenia de Grau 1 destaca-se no grupo Protocolo 1. A anemia mantém-se constante situando-se em torno dos 15%. A prevalência de condições severas (Grau 3 e Grau 4) é baixa em todos os grupos.

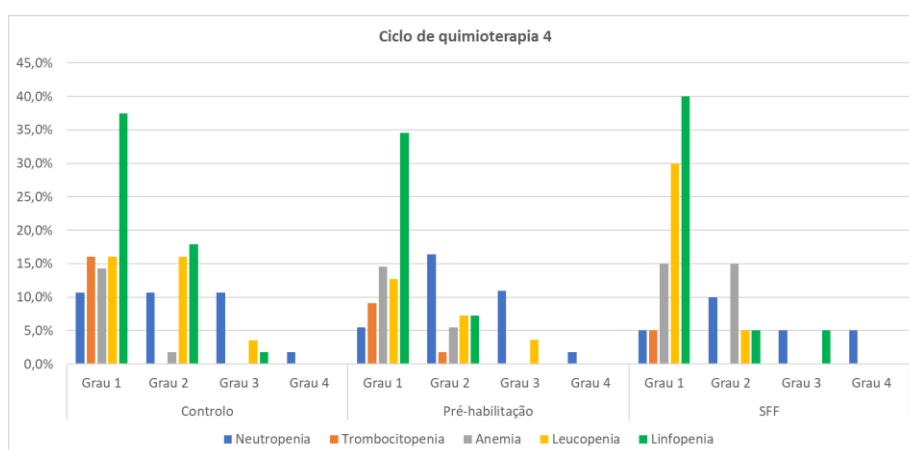


Gráfico 5 - Prevalência de toxicidade hematológica, por grau, após o quarto ciclo de quimioterapia

A linfopenia continua a ser a condição mais prevalente no Grau 1 em todos os grupos ($\pm 40\%$), tendo o grupo Protocolo 2 sofrido uma descida de 5% comparando com o ciclo anterior. A neutropenia neste ciclo é mais prevalente no grau 2, mantendo-se constante. Nos

Graus 3 e 4, os valores são uniformemente baixos. A trombocitopenia mostrou uma subida no grupo Protocolo 1 no grau 1, mantendo no geral valores baixos em todos os ciclos e grupos (5% a 10%). A leucopenia subiu de 15% a 30% no grupo SFF entre este e o ciclo anterior, permanecendo estável nos restantes graus e grupos. A anemia mantém-se constante (15%).

Considerando os quatro ciclos de quimioterapia a linfopenia foi consistentemente a condição mais prevalente em todos os ciclos e grupos, especialmente nos graus mais baixos (1 e 2). A proporção de sujeitos com linfopenia no grupo Protocolo 1 foi de ~30% no Ciclo 1 e ultrapassaram os 50% no Ciclo 2, para depois estabilizar nos Ciclos 3 e 4 (35% -40%, respectivamente). A prevalência de efeitos adversos severos (Graus 3 e 4) foi baixo em todos os ciclos. A anemia apresentou uma prevalência constante (~15%) ao longo dos ciclos, com aumentos ligeiros nos graus iniciais em comparação ao primeiro ciclo. A neutropenia surge a partir do Ciclo 2 especialmente no grupo Protocolo 2 (~20% nos graus 2 e 3). Mantém-se estável e controlada nos Ciclos 3 e 4, sem progressão para graus mais elevados. A leucopenia começa a ser observada no Ciclo 2, principalmente nos graus 1 e 2. No Ciclo 4, houve um aumento no grupo SFF (~30%), enquanto os outros grupos a prevalência de leucopenia se mantiveram estável.

A trombocitopenia mostrou prevalências consistentemente baixas (~5-10%) em todos os ciclos e grupos.

5.3.1 Adiamentos

Tabela 4 - Adiamentos Entre Grupos

Adiamentos	Totais	Protocolo 1	Protocolo 2	SFF	Proporção (%)		
					Protocolo 1	Protocolo 2	SFF
Nº de pacientes totais	75	27	36	12	48.2%	65.45%	60%
Nº de pacientes que adiaram pelo menos 1 vez	57	17	29	11	30.36%	52.73%	55%
Nº de pacientes que adiaram pelo menos 2 vezes	15	6	7	2	10.71%	12.73%	10%
Nº de pacientes que adiaram pelo menos 3 vezes	5	5	0	0	8.93%	0%	0%
Nº de pacientes que adiaram pelo menos 4 vezes	0	0	0	0	0%	0%	0%

Nº de pacientes sem adiantamentos	52	26	19	7	46.43%	34.55%	35%
Nº de adiantamentos na C1	8	4	3	1	7.14%	5.45%	5%
Nº de adiantamentos na C2	46	17	21	8	30.36%	38.18%	40%
Nº de adiantamentos na C3	26	13	11	2	23.21%	20%	10%
Nº de adiantamentos na C4	20	9	8	3	16.07%	14.55%	15%
Nº total de adiantamentos	102	44	43	15	78.57%	78.18%	75%

De acordo com a tabela 4 podemos verificar que não houve diferença no total de adiantamentos, mas podemos destacar que no ciclo 2 de quimioterapia foi onde houve um maior número total de adiantamentos entre os ciclos. O que também podemos observar é que em termos de número de pacientes que adiaram só uma vez foi maior no grupo Protocolo 2 e grupo SFF, mas estes não tiveram nenhum paciente que adiou no ciclo 3 e 4, enquanto o grupo Protocolo 1 teve pacientes que adiaram no ciclo 3. O nº de pacientes sem adiantamentos foi maior no grupo Protocolo 1 do que no Protocolo 2 e SFF. E o número de pacientes que adiaram no total foi maior no Protocolo 2 (65.45%) e SFF (60%) do que no Protocolo 1 (48.2%).

Os motivos de adiantamentos principais foram neutropenia com n=22, distribuídos por n=13 do grupo Protocolo 2, n=7 do Protocolo 1 e n=2 SFF; neutropenia e leucopenia juntos totalizaram n=27 sendo n=13 do Protocolo 1, n=11 do Protocolo 2 e 3 SFF; e leucopenia com n=14 sendo n=6 do Protocolo 1, n=6 no Protocolo 2 e n=2 SFF; entre outros como o covid e a falta de pré-medicação.

5.3.2 Uso de ampolas G-CSF

Na tabela 5 descreve-se a utilização de ampolas de G-CSF em cada grupo em função de cada ciclo de quimioterapia e no total.

Tabela 5 - Uso De Ampolas Entre Grupos

Ampolas	GRUPOS	Sim	Porcentagem	TOTAIS
QT1	Protocolo 1	6	10.7%	12
	Protocolo 2	2	3.6%	
	SFF	4	20%	
QT2	Protocolo 1	13	23.2%	29
	Protocolo 2	12	21,8%	
	SFF	4	20%	
QT3	Protocolo 1	12	21.4%	32
	Protocolo 2	14	25%	
	SFF	6	30%	
QT4	Protocolo 1	13	23.2%	36
	Protocolo 2	16	29.1%	
	SFF	7	35%	
TOTAIS	Protocolo 1	44	78.57%	109
	Protocolo 2	44	80%	
	SFF	21	105%	

No presente estudo, o número de sujeitos tratados com ampolas de G-CSF foi analisado em três grupos experimentais: Protocolo 1, Protocolo 2 e SFF, ao longo de quatro ciclos de quimioterapia (QT1 a QT4). A administração de G-CSF aumentou progressivamente ao longo dos ciclos. No primeiro ciclo (QT1), o grupo Protocolo 1 apresentou 6 (10.7%) sujeitos tratados, enquanto o grupo Protocolo 2 teve 2 (3.6%) sujeitos tratados e o grupo SFF apresentou 4 (20%) sujeitos. No segundo ciclo (QT2), o grupo Protocolo 1 contou com 13 (23.2%) sujeitos tratados, seguido do grupo Protocolo 2 com 12 (21.8%) sujeitos e do grupo SFF com 4 (20%) sujeitos. No terceiro ciclo (QT3), os sujeitos tratados no grupo Protocolo 1 foram 12 (21.4%), no grupo Protocolo 2 14 (25%) e no grupo SFF 6 (30%). No quarto ciclo (QT4), o grupo Protocolo 1 apresentou 13 (23.2%) sujeitos tratados, o grupo Protocolo 2 teve 16 (29.1%) sujeitos e o grupo SFF 7 (35%) sujeitos. Considerando o total da amostra com dados verificáveis (n=109), os grupos Protocolo 1 e Protocolo 2 apresentaram o mesmo número absoluto de vezes do uso de G-CSF, 44 cada, enquanto o grupo SFF teve 21.

5.4 Redução de doses

Tabela 6 - Redução De Doses Entre Grupos

Redução de dose	Totais	Protocolo 1	Protocolo 2	SFF	Proporção (%)		
					Protocolo 1	Protocolo 2	SFF
Nº de pacientes que reduziram dose na C1	8	6	2	0	10.7%	3.6%	0%
Nº de pacientes que reduziram dose na C2	7	3	3	1	5.4%	5.5%	5%
Nº de pacientes que reduziram dose na C3	8	5	3	0	8.9%	5.5%	0%
Nº de pacientes que reduziram dose na C4	8	4	3	1	7.1%	5.5%	5%
Nº total de pacientes que reduziram a dose	30	17	11	2	30.4%	20%	10%

No primeiro ciclo (C1), verificou-se que 8 pacientes reduziram a dose, sendo 6 do grupo Protocolo 1, 2 do grupo Protocolo 2 e nenhum do grupo SFF. Assim, daqueles que necessitaram de redução de dose, observou-se uma proporção de 10.7% para o grupo Protocolo 1 e 3.6% para o grupo Protocolo 2. No segundo ciclo (C2), 7 pacientes reduziram a dose, distribuídos em 3 pacientes do grupo Protocolo 1, 3 do grupo Protocolo 2 e 1 do grupo SFF, com proporções relativas de 5.4%, 5.5% e 5%, respectivamente. No terceiro ciclo (C3), 8 pacientes reduziram a dose, com 5 no grupo Protocolo 1, 3 no grupo Protocolo 2 e nenhum no grupo SFF, representando 8.9% e 5.5% para os dois primeiros grupos, respectivamente. No quarto ciclo (C4), também foram 8 os pacientes que reduziram a dose, sendo 4 do grupo Protocolo 1, 3 do grupo Protocolo 2 e 1 do grupo SFF, correspondendo a 7.1%, 5.5% e 5%, respectivamente. No total, considerando os quatro ciclos, 30 pacientes reduziram a dose em algum momento, dos quais 17 pertenciam ao grupo Protocolo 1, 11 ao grupo Protocolo 2 e 2 ao grupo SFF, refletindo uma distribuição proporcional de 30.4%, 20% e 10%, respectivamente.

5.5 Adesão ao tratamento

O ponto de corte escolhido foi de 80%, e este foi escolhido porque é amplamente reconhecido na oncologia como o limiar mínimo para considerar que um paciente recebeu a dose adequada do tratamento proposto. Abaixo desse valor, a eficácia do regime pode ser significativamente comprometida, pois a exposição insuficiente aos agentes quimioterápicos reduz o potencial benefício terapêutico esperado. Ensaios clínicos que validaram o regime FLOT para o cancro gástrico geralmente consideram a adesão igual ou superior a 80% como critério para análise de eficácia e segurança, garantindo que os resultados reflitam o efeito do tratamento completo. Como o regime FLOT é intensivo e pode ser associado a toxicidades significativas, este ponto de corte permite alguma flexibilidade para ajustes de dose devido a eventos adversos, sem comprometer substancialmente a eficácia do tratamento. O uso deste corte facilita a comparação de resultados entre diferentes centros e estudos, padronizando a análise da adesão terapêutica.

Na tabela 7 pode-se verificar que a adesão ao tratamento na quimioterapia neoadjuvante total foi de 93,79%, o que representa uma adesão elevada, tendo o grupo Protocolo 1 e Protocolo 2 uma adesão acima de 90% e o grupo de SFF de 85%.

Tabela 7 - Adesão Do Tratamento

	Adesão CICLOS	Adesão fármacos	Adesão total	Nº de doentes >=80%	Porcentagem
Protocolo 1	95,08%	91,88%	93,48%	53	94,64%
Protocolo 2	97,72%	96,26%	96,99%	51	92,727%
SFF	86,25%	85,46%	85,85%	16	80%
TOTAL	94,84%	92,74%	93,79%	120	91,6%

Os doentes que não tiveram adesão acima de 80% foram 11 doentes e foi devido a toxicidades graves, internamento, covid e desistência.

6. DISCUSSÃO

A presente investigação teve como objetivo principal caracterizar uma coorte de pacientes com cancro gástrico submetidos a diferentes regimes de pré-habilitação e analisar o impacto na toxicidade hematológica. Apesar de não terem sido observadas diferenças estatisticamente significativas para todos os parâmetros, o grupo Protocolo 2 revelou tendência para valores mais preservados de neutrófilos e menor frequência de reduções de dose, o que é clinicamente relevante, dada a associação entre neutropenia e risco de infeção, hospitalizações e interrupções terapêuticas.

A amostra do presente estudo, composta por 131 pacientes com cancro gástrico, apresentou uma idade média de 62,5 anos (faixa etária de 35 a 78 anos), com uma distribuição de género de 36 mulheres e 94 homens. Estes dados estão em linha com a literatura epidemiológica do cancro gástrico, que consistentemente aponta para uma maior incidência em indivíduos mais velhos, geralmente acima dos 60 anos, e uma ligeira predominância no sexo masculino (Yu et al., 2009). A ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de estudo (Protocolo 1, Protocolo 2 e SFF) em relação à idade e género é um ponto forte, pois garante a comparabilidade das coortes e minimiza vieses na análise do impacto das intervenções.

Um dos achados mais salientes na caracterização da amostra foi a elevada prevalência de comorbilidades, com 75,7% dos pacientes a apresentarem patologias metabólicas, incluindo dislipidemia, diabetes mellitus e obesidade. Além disso, 63,1% dos participantes tinham patologias cardiovasculares, como hipertensão arterial e arritmias. Esta alta carga de comorbilidades é consistente com o que é frequentemente descrito na literatura para pacientes oncológicos, especialmente em populações mais idosas e com cancro gástrico (Péfoyo Koné, A., 2021). A presença de múltiplas comorbilidades pode influenciar significativamente a capacidade do paciente de tolerar tratamentos oncológicos intensivos, como o regime FLOT, e está associada a um maior risco de toxicidade e complicações (Harris, C et al., 2025). A literatura sugere que a gestão otimizada destas comorbilidades pré-tratamento é crucial para melhorar os resultados oncológicos e a qualidade de vida (Bricca et al., 2020). O status funcional ECOG da maioria dos participantes (Grau 0 ou 1) indica que a amostra era relativamente robusta no início do estudo. Este perfil é comum em ensaios clínicos e estudos de pré-habilitação, uma vez que pacientes com um bom performance status são geralmente mais elegíveis para regimes de quimioterapia intensivos e intervenções como o exercício físico.

O presente estudo explorou o impacto de duas abordagens de pré-habilitação (não estruturada no Protocolo 1 e estruturada no Protocolo 2) e de um grupo de controlo adicional (SFF) nos desfechos relacionados com a quimioterapia. A linfopenia foi a toxicidade hematológica mais prevalente em todos os grupos e ciclos, com o grupo Protocolo 1 a apresentar uma maior proporção de linfopenia Grau 1 (~30% no Ciclo 1, >50% no Ciclo 2). A neutropenia e a leucopenia surgiram a partir do Ciclo 2. Curiosamente, observou-se uma diferença significativa nos neutrófilos entre o grupo Protocolo 2 e o SFF no segundo ciclo, com o grupo SFF a apresentar valores menores. A literatura científica tem sugerido que o exercício físico pode influenciar positivamente a função hematopoiética, atenuando a mielossupressão induzida pela quimioterapia (Schauer et al. 2020). Alguns estudos sugerem que programas de exercício pré-operatório ou concomitantes com a quimioterapia podem melhorar as contagens de células sanguíneas, incluindo neutrófilos e linfócitos, em pacientes oncológicos (Hamad et al. 2025). Os mecanismos propostos incluem a melhoria da função medular, a redução da inflamação sistémica e o aumento da resposta imune, que em conjunto poderão favorecer a recuperação hematológica pós-quimioterapia (Hamad et al. 2025). Embora o presente estudo não tenha encontrado diferenças significativas consistentes em todos os ciclos para neutrófilos e leucócitos entre os grupos, a observação de valores menores de neutrófilos no grupo SFF em comparação com o Protocolo 2 no Ciclo 2 pode sugerir um potencial efeito protetor da pré-habilitação estruturada na manutenção das contagens de neutrófilos, o que é um achado importante, dada a relevância clínica da neutropenia para a segurança do paciente.

A anemia manteve uma prevalência constante (~15%) em todos os grupos ao longo dos ciclos, e a trombocitopenia foi consistentemente baixa (~5-10%). Estes resultados são típicos em pacientes submetidos a quimioterapia (Al-Batran et al., 2019) e, aparentemente, não foram influenciados de forma diferencial pelas intervenções de pré-habilitação, embora seja preciso uma análise mais profunda para confirmar.

Na generalidade podemos observar neste estudo que a neutropenia juntando o grau 1 e 2 teve um valor absoluto de 87 (66.41%) e no grau 3 e 4 obteve um resultado de 68 (51.9%); já na trombocitopenia obteve-se 28 casos (21.4%) e 1 caso (0.8%), respetivamente no grau 1 e 2 e no grau 3 e 4; no resultante à anemia houve 111 casos (84.7%) no grau 1 e 2 e 1 caso (0.8%) nos restantes graus; no respeitante à leucopenia obteve-se 113 casos (86.3%) no grau 1 e 2 e 18 casos (13.7%) no grau 3 e 4. Comparativamente ao estudo de Salah-Eddin Al-Batran et al., (2019), com uma amostra representativa de 356 sujeitos superior aos 131 apresentados

acima, verificou-se que na neutropenia obtiveram no grau 1 e 2, 84 casos (24%) e no grau 3 e 4, 181 (51%), pelo que se conclui que neste estudo os valores apresentados foram maiores nos graus 1 e 2, mas consistentes com o grau 3 e 4; na trombocitopenia os valores apresentados nos graus 1 e 2 foram 137 (39%) e no grau 3 e 4, 7 (2%), pelo que se verificou melhores resultados obtidos neste estudo; no caso da anemia no grau 1 e 2 houve 283 casos (80%) e no grau 3 e 4 apresentaram 9 casos (3%), conclui-se que os resultados de ambos os estudos foram homogêneos; relativamente à leucopenia no estudo de Salah-Eddin Al-Batran et al., (2019), para o grau 1 e 2 apresentaram 180 casos (51%) e no grau 3 e 4, 94 (27%), apresentando estes menor incidência de leucopenia no grau 1 e 2, ao contrário dos resultados apresentados no grau 3 e 4 onde houve maior incidência. No caso da linfopenia não foi possível fazer-se qualquer comparação devido a esta não ter entrado no estudo de Salah-Eddin Al-Batran et al., (2019). Realça-se que nesta literatura não foi tida em conta a influência do exercício físico, ao contrário dos resultados apresentados nesta tese que tiveram por base a influência da prática de exercício físico, mas com resultados menos positivos ao nível da neutropenia e leucopenia no grau 1 e 2, mas no grau 3 e 4 verificou-se na generalidade que os resultados são mais positivos embora se continue a verificar um valor elevado na neutropenia. Comparando com os resultados do grau 3 e 4 da literatura foram que apresentaram resultados menos favoráveis, pelo que se poderá deduzir que a prática do exercício físico pode ser benéfica no combate a graus maiores.

A adesão total ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante foi notavelmente elevada, com 93,79% da amostra total. Os grupos Protocolo 1 e Protocolo 2 demonstraram adesão acima de 90%, e o grupo SFF acima de 85%. Este resultado é superior a muitas taxas de adesão reportadas na literatura para regimes de quimioterapia intensivos em cancro gástrico, onde a toxicidade pode frequentemente levar a interrupções ou descontinuações (Al-Batran et al., 2019). Por exemplo, comparativamente, estudos como os de Roque e Forones (2006) e Barbosa (2018) documentam taxas de adesão substancialmente inferiores, associadas a toxicidades severas e maior carga de comorbilidades, também observadas na nossa amostra. O ponto de corte de 80% para a adesão, amplamente aceite na oncologia para garantir a eficácia do tratamento, foi atingido pela grande maioria dos pacientes. A elevada adesão observada no presente estudo, particularmente nos grupos de pré-habilitação, pode ser um reflexo positivo da intervenção. A literatura sugere que programas de pré-habilitação, ao melhorarem o estado físico e psicológico do paciente antes do tratamento, podem

aumentar a sua capacidade de tolerar os efeitos adversos e, consequentemente, manter uma maior adesão à dose de quimioterapia (Li et al., 2024; Christodoulidis et al., 2023).

O ciclo 2 de quimioterapia apresentou o maior número total de adiamentos. Os principais motivos foram a neutropenia, neutropenia combinada com leucopenia, e leucopenia. No que diz respeito à redução de doses, 30 pacientes no total necessitaram de redução, com o grupo Protocolo 1 a apresentar a maior proporção (57%). A literatura sobre o impacto do exercício na redução de dose e adiamentos é variável, mas há evidências crescentes de benefícios como menos interrupções e modificações de dose devido a toxicidades (Wonders et al. 2023). Por exemplo, a melhoria da condição física pode aumentar a reserva fisiológica, permitindo que os pacientes suportem melhor os efeitos citotóxicos da quimioterapia. A maior proporção de reduções de dose no grupo Protocolo 1 (pré-habilitação não estruturada) em comparação com o Protocolo 2 (pré-habilitação estruturada) e o SFF pode sugerir que uma abordagem mais estruturada e supervisionada de exercício pode ser mais eficaz na mitigação de toxicidades que levam à redução de dose. Esta é uma hipótese importante que merece ser explorada em futuras análises e comparações diretas de desfechos entre os grupos.

A utilização de G-CSF foi similar nos grupos Protocolo 1 e 2 (n=44 cada), o que sugere que, embora a pré-habilitação possa ter um papel, a intensidade do regime de quimioterapia ainda requer suporte farmacológico para gerir a neutropenia. No entanto, a menor utilização no grupo SFF (n=21) pode ser explorada, se esta diferença for estatisticamente significativa e não apenas um reflexo de um menor número de pacientes nesse grupo.

6.1 Limitações e perspetivas futuras

Entre as limitações do estudo destaca-se o tamanho amostral reduzido do grupo SFF, o que compromete o poder estatístico das comparações com os grupos de intervenção. A variabilidade na intensidade da intervenção nos grupos de pré-habilitação e a ausência de controlo rigoroso da atividade física não supervisionada constituem outras limitações metodológicas relevantes.

Futuras investigações devem focar-se em análises comparativas mais rigorosas entre os diferentes regimes de pré-habilitação, com maior controlo da dose de exercício, para esclarecer o seu impacto diferencial nos desfechos clínicos e validar a sua implementação generalizada na prática oncológica.

7. CONCLUSÃO

Embora os dados deste estudo não demonstrem um impacto significativo do exercício físico na toxicidade hematológica durante a quimioterapia neoadjuvante, os resultados indicam tendências relevantes que destacam o papel potencial do exercício físico como modelador de certas respostas adversas, em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia.

Estes resultados reforçam a necessidade de abordagens individualizadas e de precaução na prescrição da atividade física em doentes em quimioterapia neoadjuvante, especialmente quando existem alterações hematológicas significativas. O exercício continua a ser recomendado para benefícios gerais, mas não deve ser encarado como uma estratégia isolada para prevenir ou mitigar as toxicidades hematológicas, sendo que o seu efeito direto sobre os parâmetros hematológicos adversos foi limitado, pelo menos no contexto e protocolos avaliados.

Em suma, embora o exercício físico estruturado não tenha demonstrado impacto significativo na toxicidade hematológica deste estudo, mantém-se como uma ferramenta valiosa na promoção da saúde global do doente oncológico, devendo ser integrado de forma segura e supervisionada no plano terapêutico, respeitando sempre as limitações e necessidades individuais.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albrecht, T. A., & Taylor, A. G. (2012). Physical Activity in Patients With Advanced-Stage Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 16(3), 293–300. <https://doi.org/10.1188/12.cjon.293-300>
2. Almeida, R. (2020, August 4). *Perfil de pacientes com toxicidade hematológica e/ou gastrointestinal em tratamento quimioterápico*. Locus.ufv.br; Universidade Federal de Viçosa. <https://locus.ufv.br/items/6a75c693-ddf4-4a78-9c38-665e7430d2b1>
3. André, A., Anastacio Da Costa, B., & Paulo, S. (2021). *AValiação da Toxicidade Hematológica da Quimiorradioterapia com Cisplatina Versus Cisplatina com Gencitabina em Pacientes com Câncer de Colo de Útero com Estadiamento IIB a IVA* FABRÍSIA COUTINHO LÔBO CRUZ *Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente em Parceria com a Santa Casa de Misericórdia de Maceió, para obtenção de título de Mestre em Ciências Área de concentração: Oncologia*. <https://accamargo.phlnet.com.br/MESTRADO/2021/FCLCruz/FCLCruz.pdf>
4. Araújo, D. F. B., Cavalcanti, I. D. L., Larrazabal-Hadj-Idris, B. R., & Peres, A. L. (2020). Hematological and biochemical toxicity analysis of chemotherapy in women diagnosed with cervical cancer. *Jornal Brasileiro de Patologia E Medicina Laboratorial*. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200038>
5. *Carga global de câncer aumenta em meio à crescente necessidade de serviços - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde*. (2024, February 1). Wwww.paho.org. <https://www.paho.org/pt/noticias/1-2-2024-carga-global-canceraumenta-em-meio-crescente-necessidade-servicos>
6. Courneya, K. S., Jones, L. W., Peddle, C. J., Sellar, C. M., Reiman, T., Joy, A. A., Chua, N., Tkachuk, L., & Mackey, J. R. (2008). Effects of Aerobic Exercise Training in Anemic Cancer Patients Receiving Darbepoetin Alfa: A Randomized Controlled Trial. *The Oncologist*, 13(9), 1012–1020. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0017>
7. De Santis, G. C. (2019). Anemia. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*, 52(3), 239–251. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v52i3p239-251>
8. Drouin, J. S., Young, T. J., Beeler, J., Byrne, K., Birk, T. J., Hryniuk, W. M., & Hryniuk, L. E. (2006). Random control clinical trial on the effects of aerobic exercise training on erythrocyte levels during radiation treatment for breast cancer. *Cancer*, 107(10), 2490–2495. <https://doi.org/10.1002/cncr.22267>
9. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. (2022). *ECOG Performance Status Scale*. ECOGACRIN Cancer Research Group. <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performancestatus/>
10. Ferreira, R. G. R., & Franco, L. F. de R. (2016). **Exercícios durante a quimioterapia: revisão bibliográfica**. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 14(2), 814-820.
11. Genya. (2022). *Guia Erasto Gaertner*. Erastogaertner.com.br. <https://guiafarmaco.erastogaertner.com.br/antineoplasicos/protocolos/181>
12. *Hemograma - o que é, valores referência, indicações da análise*. (n.d.). Wwww.saudebemestar.pt. <https://www.saudebemestar.pt/pt/exame/analisesclinicas/hemograma/>
13. Henrique Novais Mansur, & Gabriel, C. (2023). **PRÉ HABILITAÇÃO CIRÚRGICA MULTIMODAL EM PACIENTES COM CÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**. *Revista*

- Brasileira de Ciência E Movimento*, 30(3). <https://doi.org/10.31501/rbcm.v30i3.13215>
- <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5762864.pdf>
14. Instituto Português de Oncologia de Coimbra. (2020). *Guia de apoio: Quimioterapia*. Recuperado de <https://www.ipocoimbra.min-saude.pt>
 15. Iuchno, C. W., & Carvalho, G. P. D. (2019). Toxicidade e efeitos adversos decorrente do tratamento quimioterápico antineoplásico em pacientes pediátricos: revisão integrativa. *Ciência & Saúde*, 12(1), e30329–e30329. <https://doi.org/10.15448/1983652X.2019.1.30329>
 16. Li, L., Liu, J., Zhang, Y., Wang, J., & Li, S. (2024). Clinical Study of Preoperative Prehabilitation Synchronized Neoadjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer Patients. *European Journal of Cancer Care*, 2024, e9494994. <https://doi.org/10.1155/2024/9494994>
 17. Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., Piessen, G., Vogel, A., & Smyth, E. C. (2022). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 33(10). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
 18. MacDonald, V. (2009). Chemotherapy: Managing side effects and safe handling. *The Canadian Veterinary Journal*, 50(6), 665. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2684058/>
 19. Mina, D. S., Langelier, D., Adams, S. C., Alibhai, S. M. H., Chasen, M., Campbell, K. L., Oh, P., Jones, J. M., & Chang, E. (2018). Exercise as part of routine cancer care. *The Lancet Oncology*, 19(9), e433–e436. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30599-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30599-0)
 20. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Metaanalysis of randomized trials. (2018). *International Journal of Surgery*, 51, 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.01.008>
 21. *Neutropenia Associada ao Tratamento do Câncer de Mama: Revisão Integrativa da Literatura*. (2025). Inca.gov.br. <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/307/495>
 22. Nogueira, H. S., & Lima, W. P. (2018). CÂNCER, SISTEMA IMUNOLÓGICO E EXERCÍCIO FÍSICO: UMA REVISÃO NARRATIVA. *Corpoconsciência*, 40–52. <https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/corpoconsciencia/article/view/5636/4031>
 23. Pinto, C. A. S., & Pais-Ribeiro, J. L. (2007). Sobrevivente de cancro: uma outra realidade! *Texto & Contexto - Enfermagem*, 16(1), 142–148. <https://doi.org/10.1590/s0104-07072007000100018>
 24. Rodríguez-Cañamero, S., Cobo-Cuenca, A. I., Carmona-Torres, J. M., PozueloCarrascosa, D. P., Santacruz-Salas, E., Rabanales-Sotos, J. A., Cuesta-Mateos, T., & Laredo-Aguilera, J. A. (2022). Impact of physical exercise in advanced-stage cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*, 11(19). <https://doi.org/10.1002/cam4.4746>
 25. Roger Guilherme Rodrigues Guimarães. (n.d.). Retrieved December 5, 2024, from <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-20082021-165306/publico/RogerGuilhermeRodriguesGuimaraes.pdf>
 26. Sassano, M., Monireh Sadat Seyyedsalehi, Giulia Collatuzzo, Pelucchi, C., Rossella Bonzi, Ferraroni, M., Palli, D., Yu, G.-P., Zhang, Z.-F., López-Carrillo, L., Nuno Lunet, Morais, S., Zaridze, D., Maximovich, D., Martín, V., Castano-Vinyals, G., Jesús Vioque,

- González-Palacios, S., Ward, M. H., & Malekzadeh, R. (2024). Dietary intake of vitamin C and gastric cancer: a pooled analysis within the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Gastric Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01476-8>
27. Silva, S. R. da, Ávila, F. F. de, & Soares, M. B. O. (2013). PERFIL HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO SÉRICO DE PACIENTES SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA. *Revista de Enfermagem E Atenção à Saúde*, 2(02). <https://seer.uftm.edu.br/revistaeletronica/index.php/enfer/article/view/385>
28. Smyth, E. C., Nilsson, M., Grabsch, H. I., van Grieken, N. C., & Lordick, F. (2020). Gastric cancer. *The Lancet*, 396(10251), 635–648. [https://doi.org/10.1016/s01406736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/s01406736(20)31288-5)
29. Sobrevilla Calvo, P. de J., Sobrevilla Moreno, N., & Ochoa Carrillo, F. J. (2016). Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(6), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.006>
30. Tiago. (2023). Impacto de um programa de pré-habilitação no tratamento cirúrgico e quimioterapia neoadjuvante em pacientes oncológicos com cancro do estômago: relatório de estágio. *Handle.net*. sigarra:651456
31. Tully, R., Loughney, L., Bolger, J., Sorensen, J., McAnena, O., Collins, C. G., Carroll, P. A., Arumugasamy, M., Murphy, T. J., & Robb, W. B. (2020). The effect of a pre- and postoperative 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). <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04311-4>
32. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
33. Valeria, V., Calahorrano, S., María José Sarzosa Guacho, & Cortez, L. (2023). Cáncer gástrico: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *RECIAMUC*, 7(4), 83–93. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.\(4\).oct.2023.83-93](https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.(4).oct.2023.83-93)
34. *Valores de referência do hemograma (em homens, mulheres e crianças)*. (2023, September 27). Tua Saúde. <https://www.tuasaude.com/valores-de-referencia-dohemograma/#valores-alterados>
35. *View of A HOME-BASED PREHABILITATION PROGRAM, DELIVERED THROUGH AN INTERNET-BASED PLATFORM, IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTROESOPHAGEAL JUNCTION AND STOMACH ADENOCARCINOMA, UNDERGOING PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY: PROTOCOL FOR A FEASIBILITY AND ACCEPTABILITY*. (2024). Spcir.com. <https://revista.spcir.com/index.php/spcir/article/view/938/625>
36. *View of PREHABILITATION AND POSTOPERATIVE BURDEN OF HIGH-RISK CANCER PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS*. (2024). Spcir.com. <https://revista.spcir.com/index.php/spcir/article/view/936/623>
37. *Vista do Sarcopenia e quimioterapia: efeitos do 5-fluorouracil e a importância do exercício físico | Cuadernos de Educación y Desarrollo*. (2025). Cuadernoseducacion.com. <https://ojs.cuadernoseducacion.com/ojs/index.php/ced/article/view/6226/4419>
38. Rodrigues, R. (2017, July 18). 12 Principais Causas de Hemoglobina Alta. *Educar Saúde*. <https://www.educarsaude.com/causas-de-hemoglobina-alta/>

39. View of Neutropenia em pacientes com câncer colorretal submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante / Neutropenia in patients with colorretal cancer undergoing adjuvant chemotherapy treatment. (2025). Brazilianjournals.com.br. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/16332/13357>
40. Giommoni, E., Lavacchi, D., Tirino, G., Fornaro, L., Iachetta, F., Pozzo, C., Maria Antonietta Satolli, Spallanzani, A., Puzzoni, M., Stragliotto, S., Sisani, M., Formica, V., Filippo Giovanardi, Strippoli, A., Prisciandaro, M., Samantha Di Donato, Luca Pompella, Pecora, I., Romagnani, A., & Fancelli, S. (2021). Results of the observational prospective RealFLOT study. *BMC Cancer*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-02108768-7>
41. Tu, Y., Zhou, S., Wang, H., Zhang, P., Liu, C., Zhu, C., & Yang, C. (2024). Neoadjuvant chemotherapy and perioperative cardiotoxicity. *Journal of Anesthesia and Translational Medicine*, 3(4), 171–180 <https://doi.org/10.1016/j.jatmed.2024.11.003>
42. 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., Stoecklacher, J., Folprecht, G., Probst, S., Prasnikar, N., Fischbach, W., Mahlberg, R., & Trojan, J. (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 393(10184), 1948–1957. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32557-1)
43. Kuter, D. J. (2022, June 6). *Considerações gerais sobre a trombocitopenia*. Manual MSD Versão Saúde Para a Família; Manuais MSD. <https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-do-sangue/dist%C3%BArbios-das-plaquetas/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-a-trombocitopenia>
44. Yu, J., & Zhao, Q. (2009). The demographic characteristics of histological types of gastric cancer with gender, age, and tumor location. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 40 (3-4), 98 – 100. <https://doi.org/10.1007/s12029-009-9107-6>.
45. Wonders, K. Y., Schmitz, K. H., & Harness, J. (2023). Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Total Dose Intensity in Patients With Advanced Cancer Who Exercised During Neoadjuvant Chemotherapy Treatment. *Integrative Cancer Therapies*, 22, 153473542311683-153473542311683. <https://doi.org/10.1177/15347354231168368>
46. Péfoyo Koné, A. (2021). Prevalence of multimorbidity in adults with cancer, and associated health service utilization in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study. *BMC Cancer*, 21, 406. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08098-9>.
47. Harris, C., Hammer, M. J., Conley, Y. P., Paul, S. M., Cooper, B. A., Shin, J., Oppegaard, K., Morse, L., Levine, J. D., & Miaskowski, C. (2025). Impact of Multimorbidity on Symptom Burden and Symptom Clusters in Patients Receiving Chemotherapy. *Cancer Medicine*, 14(3). <https://doi.org/10.1002/cam4.70418>
- Bricca, A., Harris, L. K., Jäger, M., Smith, S. M., Juhl, C. B., & Skou, S. T. (2020).
48. Benefits and harms of exercise therapy in people with multimorbidity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews*, 63, 101166. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101166>
49. Schauer, T., Hojman, P., Gehl, J., & Christensen, J. F. (2020). Exercise training as prophylactic strategy in the management of neutropenia during chemotherapy. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bph.15141>
50. Hamad, A., Zhang, H., Zhang, Y., Shen, C., Fa, P., Huang, H., Ejaz, A., & Tsung, A. (2025). Understanding the mechanism behind preoperative exercise therapy in patients with

gastrointestinal cancers: a prospective randomized clinical trial. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13102-025-01094-6>

9. ANEXOS

Anexo 1 - Classificação Dos Graus De Toxicidade De Acordo Com Os Sintomas Hematológicos Relativos Ao Exercício Físico. (MINA ET AL., 2018)

	valores	Considerações
Efeitos hematológicos		
Trombocitopenia	Grau 1;2;3	exercício como tolerado; monitorizar hematomas e hemorragias
	Grau 4	apenas exercícios de mobilidade; minimizar o risco de queda e de impactos; evitar manobra de Valsalva; monitorizar hematomas e hemorragias; autorização médica.
Anemia	Grau 1	exercício aeróbico e de resistência conforme tolerado.
	Grau 2	monitorar sinais e sintomas de fadiga e esforço; ajustar a intensidade ou duração do exercício para minimizar a fadiga.
	Grau 3	contraindicação relativa ao exercício; apenas intensidade baixa a moderada; autorização médica.
Leucopenia	Grau 1;2	minimizar o risco de infeções; limpar todos os equipamentos antes de usar; higienização das mãos regularmente; intensidade leve a moderada apenas para reduzir o risco de infeção.
	Grau 3;4	contraindicação relativa ao exercício, evitar exercício em grupo e público, exercício de intensidade leve a moderada; higienização das mãos; autorização médica.

Neutropenia	Grau 1	minimizar o risco de infeções, limpar todo o equipamento antes de usar; higienização das mãos; intensidade leve a moderada.
	Grau 2;3;4	contraindicação relativa ao exercício, evitar exercício em grupo e público, exercício de intensidade leve a moderada; higienização das mãos; autorização médica.
Outros efeitos		
Dor; inchaço ou disfunção		evitar exercícios na região afetada; autorização médica para retomar o exercício da região afetada

Anexo 2 - Incidência Dos Graus Das Toxicidades Hematológicas Do Grupo De Controlo.

Controlo	QT1				QT2				QT3				QT4				TOTAIS				
Graus	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	TOTAL
Neutropenia	0	0	0	0	6	3	5	6	7	5	7	2	6	6	6	1	19	14	18	9	60
Trombocitopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	9	0	0	0	13	0	0	0	13
Anemia	8	0	0	0	14	0	0	0	9	2	0	0	8	1	0	0	39	3	0	0	42
leucopenia	0	0	0	0	8	10	4	0	12	4	3	0	9	9	2	0	29	23	9	0	61
Linfopenia	18	4	0	0	30	9	0	0	18	11	0	0	21	10	1	0	87	34	1	0	122

Anexo 3 - - Incidência Dos Graus Das Toxicidades Hematológicas Do Grupo de Pré-Habilitação.

Pré-habilitação	QT1				QT2				QT3				QT4				TOTAIS				
Graus	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	TOTAL
Neutropenia	0	0	0	0	5	12	12	6	5	9	7	3	3	9	6	1	13	30	25	10	78
Trombocitopenia	1	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	0	5	1	0	0	11	1	0	1	13

Anemia	5	4	1	0	8	7	0	0	8	4	0	0	8	3	0	0	29	18	1	0	48
leucopenia	0	0	0	0	10	14	4	0	5	7	2	0	7	4	2	0	22	25	8	0	55
Linfopenia	12	1	0	0	26	5	0	0	26	2	1	0	19	4	0	0	83	12	1	0	96

Anexo 4 - - Incidência Dos Graus Das Toxicidades Hematológicas Do Grupo SFF.

SFF	QT1				QT2				QT3				QT4				TOTAIS				
Graus	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	TOTAL
Neutropenia	0	0	0	0	2	0	2	1	3	2	1	0	1	2	1	1	6	4	4	2	16
Trombocitopenia	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	3
Anemia	1	2	0	0	3	3	0	0	3	3	0	0	3	3	0	0	10	11	0	0	21
leucopenia	0	0	0	0	0	2	1	0	2	3	0	0	6	1	0	0	8	6	1	0	15
Linfopenia	3	0	0	0	6	2	1	0	8	0	2	0	8	1	1	0	25	3	4	0	32

Anexo 5 - - Incidência Dos Graus Das Toxicidades Hematológicas Totais.

Totais	QT1				QT2				QT3				QT4				TOTAIS			
Graus	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Neutropenia	0	0	0	0	13	15	19	13	16	16	15	5	10	17	13	3	39	48	47	21
Trombocitopenia	1	0	0	0	1	0	0	1	10	0	0	0	15	1	0	0	27	1	0	1
Anemia	14	6	1	0	25	10	0	0	20	10	0	0	19	7	0	0	78	33	1	0
Leucopenia	0	0	0	0	18	26	9	0	19	14	5	0	22	14	4	0	59	54	18	0
Linfopenia	33	5	0	0	62	16	1	0	52	13	3	0	48	15	2	0	195	49	6	0