

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA – EMESCAM  
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**ANA ELISA ALTOÉ  
GUILHERME DEZAN PICALLO  
MICHAELA VENTURINI POTON**

**DADOS DE MUNDO REAL DO USO DE QUIMIOTERAPIA PERIOPERATÓRIA  
FLOT 4 EM PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO**

**VITÓRIA  
2022**

ANA ELISA ALTOÉ  
GUILHERME DEZAN PICALLO  
MICHAELA VENTURINI POTON

**DADOS DE MUNDO REAL DO USO DE QUIMIOTERAPIA PERIOPERATÓRIA  
FLOT 4 EM PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Eron Machado Cobe

Co-orientador: Dr. Vitor Fiorin de Vasconcellos

VITÓRIA

2022

**ANA ELISA ALTOÉ  
GUILHERME DEZAN PICALLO  
MICHAELA VENTURINI POTON**

**DADOS DE MUNDO REAL DO USO DE QUIMIOTERAPIA  
PERIOPERATÓRIA FLOT 4 EM PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de Graduação de  
Medicina da Escola Superior de Ciências da  
Santa Casa de Misericórdia de Vitória –  
EMESCAM, como requisito parcial para  
obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovado em 07 de dezembro de 2022

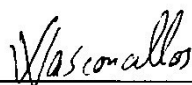
**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr. Eron Machado Cobe

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

**ORIENTADOR**



Dr. Vitor Fiorin de Vasconcellos

Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - HUCAM

**CO-ORIENTADOR (externo)**

Assinado digitalmente por  
FERNANDO HENRIQUE RABELO  
RABELO ABREU DOS SANTOS:12408103770  
Razão: Eu estou aprovando este documento  
Data: 2022.12.11 19:59:56-0300'

Prof. Dr. Fernando Henrique Rabelo Abreu dos Santos

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV



Documento assinado digitalmente  
RAYSSA LEITE PEGO  
Data: 10/12/2022 21:03:03-0300  
Verifique em <https://verificador.itb.br>

Dra. Rayssa Leite Pêgo

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV

**AVALIADORA**

Dedicamos este trabalho, em primeiro lugar, a Deus, que iluminou nosso caminho durante toda esta jornada. Aos nossos pais, irmãos, e toda nossa família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que chegássemos até aqui. Aos professores, por toda paciência, orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

Aos nossos familiares, por todo apoio e amor incondicional, vocês são a nossa base.

Ao Prof. Dr. Eron Machado Cobe, pela disponibilidade e compartilhamento de sua sabedoria e ao Dr. Vitor Fiorin de Vasconcellos, nossa fonte de inspiração, por toda atenção.

“Não é o cérebro que mais importa, mas sim o que o orienta: o caráter, o coração, a generosidade, as ideias progressivas.”

Fiódor Dostoiévski

## RESUMO

**Introdução:** O câncer de estômago é responsável por mais de 15.000 óbitos no Brasil, configurando-se um problema de saúde pública. O esquema quimioterápico perioperatório FLOT 4 (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina e docetaxel) juntamente com a cirurgia é considerado o padrão de tratamento curativo para adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica localizado ou localmente avançado. **Objetivo:** O estudo teve como objetivo avaliar a validade externa e viabilidade da realização do protocolo quimioterápico FLOT 4, com enfoque na tolerância e eventos adversos em um hospital terciário universitário não exclusivamente oncológico do sistema único de saúde. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo cujos principais critérios de elegibilidade foram possuir diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico e terem realizado ao menos um ciclo do esquema FLOT 4 como terapia perioperatória de intenção curativa, entre janeiro de 2019 a junho de 2022. Todos os dados foram revisados e obtidos a partir de prontuários eletrônicos. **Resultados:** Foram incluídos 31 pacientes, cerca da metade (44,8%; n=13) apresentaram a perda ponderal como principal sintoma e possuíam células em anel de sinete (51,6%; n=16). A maioria dos pacientes (60%; n=18) foram estadiados como localmente avançados. Do total de pacientes analisados, 83,9% (n=26) concluíram os quatro ciclos pré-operatórios e 29% (n=9) completaram todos os oito ciclos. A presença de efeito colateral grave nas fases pré e pós-operatórias variou de 9,7 a 20% e de 11,1 a 46,1%, respectivamente, sendo náuseas e vômitos, neutropenia e astenia os efeitos mais prevalentes. A cirurgia foi realizada em 83,9% dos pacientes (n=26), sendo que 69,2% (n=18) delas foram cirurgias curativas. A taxa de sobrevida global foi de 61,3% (n=19), e a partir de uma análise de subgrupo com apenas pacientes tratados com intenção curativa, 22,2% (n=4) tiveram recidiva. **Conclusão:** O tratamento com esquema FLOT 4 demonstrou ser viável, factível, com tolerância e resultado preliminar de eficácia potencialmente comparável com o estudo pivotal, mesmo no nosso centro terciário não oncológico do sistema único de saúde. São necessários dados de outros centros brasileiros, bem como maior tempo de seguimento para confirmar a validação externa.

**Palavras-Chave:** 1. Câncer Gástrico. 2. Quimioterapia. 3. Gastrectomia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Gastric cancer is responsible for more than 15,000 deaths in Brazil, configuring a public health problem. The FLOT 4 perioperative chemotherapy regimen (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel) along with surgery is considered the standard curative treatment for localized or locally advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. **Objective:** The study aimed to evaluate the external validity and feasibility of carrying out the FLOT 4 chemotherapy protocol, with a focus on tolerance and adverse events, in a non-exclusively oncological university tertiary hospital of the Brazilian unified health system. **Methods:** This is retrospective study whose main eligibility criteria were having a histological diagnosis of gastric adenocarcinoma and having performed at least one cycle of the FLOT 4 scheme as perioperative therapy with curative intent, between January 2019 and June 2022. All the data were reviewed and obtained from electronic medical records. **Results:** Thirty-one patients were included, about half (44.8%; n=13) had weight loss as the main symptom and had signet ring cells (51.6%; n=16). Most patients (60%; n=18) were staged as locally advanced. Of the total number of patients analyzed, 83.9% (n=26) completed the four preoperative cycles and 29% (n=9) completed all eight cycles. The presence of serious side effects in the preoperative and postoperative phases ranged from 9.7 to 20% and from 11.1 to 46.1%, respectively, with nausea and vomiting, neutropenia and asthenia being the most prevalent effects. Surgery was performed in 83.9% of patients (n=26), 69.2% (n=18) of which were curative surgeries. The overall survival rate was 61.3% (n=19), and from a subgroup analysis with only patients treated with curative intent, 22.2% (n=4) had relapse. **Conclusion:** Treatment with the FLOT 4 scheme proved to be feasible, with tolerance and a preliminary result of potentially comparable efficacy with the pivotal study, even in our non-oncological tertiary center of the unified health system. Data from other Brazilian centers are needed, as well as longer follow-up to confirm external validation.

**Keywords:** 1. Gastric cancer. 2. Chemotherapy. 3. Gastrectomy.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Incidência de cânceres em 2020 em cada país entre homens (A) e mulheres (B).....	13
Figura 2 - Esquema FLOT 4 FLOT 4.....	15
Figura 3 - Fluxograma de exequibilidade do esquema FLOT 4 do primeiro ao oitavo ciclo quimioterápico.....	24
Figura 4 - Fluxograma de realização de cirurgia .....	27

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exequibilidade da quimioterapia perioperatória em cada ciclo quimioterápico (C) .....	23
Tabela 2 - Número de pacientes que realizaram cada ciclo quimioterápico (C) e a porcentagem de efeito colateral grave em cada ciclo .....	25
Tabela 3 - Número de pacientes que reduziram dose da quimioterapia após cada ciclo e sua porcentagem proporcional .....	26

## LISTA DE SIGLAS

C Ciclo quimioterápico

CEP Comitê de ética em pesquisa

CG Câncer gástrico

ECF Epirrubicina, cisplatina e 5-fluorouracil

ECX Epirrubicina, cisplatina e capecitabina

EDA Endoscopia digestiva alta

EMESCAM Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

FLOT 4 Docetaxel, oxaliplatina, leucovorin e 5-fluorouracil

HSCMV Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

INCA Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

IMC Índice de massa corporal

PET CT Tomografia por emissão de pósitrons

SUS Sistema único de saúde

TC Tomografia computadorizada

TCLE Termo de consentimento livre e esclarecido

QT Quimioterapia

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1.1 OBJETIVOS.....	16
1.2 JUSTIFICATIVA.....	16
<b>2 MÉTODO</b> .....	<b>18</b>
2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	18
2.2 LOCAL DA INVESTIGAÇÃO .....	18
2.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	18
2.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO .....	19
<b>2.4.1 Critérios de inclusão e exclusão</b> .....	<b>19</b>
2.5 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS ANALISADAS .....	19
2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
<b>3 RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
3.1 SEXO E IDADE .....	21
3.2 SINTOMA PRINCIPAL.....	21
3.3 ACHADO MACROSCÓPICO À EDA .....	21
3.4 CÉLULAS EM ANEL DE SINETE .....	21
3.5 ESTADIAMENTO CLÍNICO .....	22
3.6 EXAMES DIAGNÓSTICOS .....	22
3.7 TEMPO ENTRE EDA DIAGNÓSTICA E ATENDIMENTO ONCOLÓGICO E TEMPO ENTRE ATENDIMENTO ONCOLÓGICO E CICLO 1 .....	22
3.8 EXEQUIBILIDADE DA QUIMIOTERAPIA PERIOPERATÓRIA.....	22
3.9 EFEITO COLATERAL GRAVE .....	24
3.10 REDUÇÃO DE DOSE .....	25
3.11 TIPO DE CIRURGIA .....	26
3.12 REALIZAÇÃO DE CIRURGIA APÓS O CICLO 4 .....	27
3.13 REALIZAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA.....	27
3.14 TAXA DE RESPOSTA PATOLÓGICA AO FLOT PRÉ-OPERATÓRIO .....	28
3.15 RECIDIVA ONCOLÓGICA.....	28
3.16 ÓBITO E IDADE DE ÓBITO .....	28
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	<b>30</b>
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>33</b>

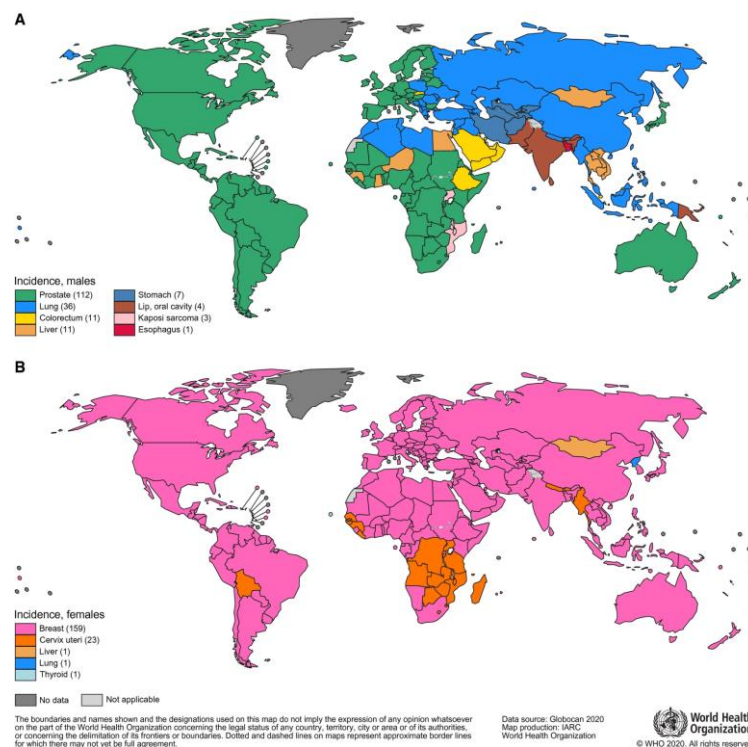
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>34</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>36</b>
ANEXO A.....	36
ANEXO B.....	37
ANEXO C.....	40

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de estômago ou gástrico (CG) é o quinto tipo de câncer mais prevalente no mundo, atrás apenas dos cânceres de mama, de pulmão, do colorretal e do de próstata, respectivamente. Além disso, apresenta-se como a quarta principal causa de morte relacionada a câncer, correspondendo a aproximadamente um milhão de novos casos e 769.000 mortes no mundo no ano de 2020 <sup>1</sup>.

A incidência de CG varia acentuadamente em todo o mundo, com uma diferença de quase quarenta vezes entre os países de menor e maior incidência. As taxas de incidência são mais altas nos países da Ásia Oriental e da Europa Oriental, enquanto as mais baixas se concentram na América do Norte, no Norte da Europa e na África (Figura 1). Além disso, essas taxas são duas vezes maiores em homens do que em mulheres. A razão por trás das variações geográficas é provavelmente multifatorial, com contribuições de fatores ambientais, genéticos e infecciosos <sup>1</sup>.

Figura 1 – Incidência de cânceres em 2020 em cada país entre homens (A) e mulheres (B)



Fonte: GLOBOCAN, 2020

No Brasil, o CG é considerado um importante problema de saúde pública e segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), ele se apresenta como a quarta neoplasia mais incidente entre os homens e a sexta entre as mulheres, à exceção do câncer de pele não melanoma, apresentando a estimativa de 21.230 novos casos no ano de 2020 <sup>2</sup>. Além disso, neste mesmo ano, segundo o INCA, o CG foi responsável por mais de 15.000 óbitos no Brasil <sup>3</sup>.

O CG pode ser classificado em dois subtipos topográficos, o cárdia e o não cárdia, que se diferem em termos de fatores de risco, carcinogênese e padrões epidemiológicos. A infecção crônica por *Helicobacter pylori* é considerada a principal causa de CG não cárdico, além do consumo de álcool, tabagismo e alimentos conservados <sup>4 5 6</sup>. Em contrapartida, existem novas evidências que sugerem uma dupla etiologia para o CG da cárdia, com alguns casos ligados à infecção por *H. pylori* e outros ligados ao excesso de peso corporal e lesão decorrente da doença do refluxo gastroesofágico, assemelhando-se às características do adenocarcinoma de esôfago <sup>7 8</sup>.

O subtipo histológico mais encontrado é o adenocarcinoma, representando cerca de 90-95% dos casos, atingindo em sua maioria homens com idade entre 60 e 70 anos <sup>2</sup>. O CG pode ser diferenciado histologicamente por meio da classificação de Lauren, que o subdivide em intestinal e difuso. O subtipo intestinal, mais comum em homens, aumenta sua incidência conforme a idade, sendo um tumor bem diferenciado de formações glandulares. Este apresenta lesões pré-cancerígenas identificáveis à endoscopia digestiva alta (EDA), geralmente acometendo o estômago distal e apresentando disseminação quase sempre hematogênica. Já o subtipo difuso é mais prevalente em mulheres jovens, sendo um tumor indiferenciado, sem formação glandular e que geralmente acomete o estômago proximal. Além disso, comumente apresenta células em anel de sinete e possui caráter infiltrativo, disseminando-se por contiguidade e pela via linfogênica, predizendo um pior prognóstico <sup>9</sup>.

Ademais, por meio da classificação de Borrmann, é possível descrever as lesões do CG com relação aos seus aspectos macroscópicos em tipo I (lesão elevada e polipóide), tipo II (lesão ulcerada com margens bem definidas), tipo III (lesão ulcerada

parcialmente infiltrativa com bordas irregulares) e tipo IV (lesão difusamente infiltrativa) <sup>9</sup>.

Com relação ao quadro clínico do CG, em seus estágios iniciais, este pode ser assintomático ou apresentar sintomas inespecíficos, dificultando seu diagnóstico precoce. Nos casos sintomáticos, têm-se como principais manifestações a perda ponderal (62%), a dor epigástrica (52%), a náusea (34%), a anorexia (32%), a disfagia (26%), a melena (20%), a saciedade precoce (17%) e a dor semelhante a da úlcera péptica (17%) <sup>10</sup>.

O tratamento padrão atual para o adenocarcinoma gástrico não metastático estadiado >T1 ou N+ é a quimioterapia (QT) perioperatória baseada no regime FLOT 4 (docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> no dia 1, oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> no dia 1, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> no dia 1, e 5-fluorouracil 2600 mg/m<sup>2</sup> como infusão de 24 horas no dia 1). Isso se deve a um estudo randomizado fase III realizado na Alemanha em que se observou um incremento na sobrevida global absoluta em cerca de 15 meses (50 *versus* 15 meses) da população que recebeu o esquema FLOT 4 quando comparada à população que recebeu o esquema ECF (epirrubicina, cisplatina e 5-fluorouracil) / ECX (epirrubicina, cisplatina e capecitabina) <sup>10 11</sup>.

Figura 2 - Esquema FLOT 4 FLOT 4



Fonte: Elaboração própria, 2022

Para pacientes submetidos à QT neoadjuvante ou perioperatória, a taxa de resposta patológica ou graduação de regressão tumoral é considerada um dos principais



fatores que influenciam a sobrevida global <sup>12 13</sup>. Embora o prognóstico para pacientes com CG tenha melhorado com os avanços na terapia multimodal, a alta taxa de mortalidade reflete a biologia agressiva da doença, com alta incidência de doença avançada no diagnóstico e padrões de apresentação em evolução <sup>14</sup>.

Ao analisar os dados apresentados em diversos estudos realizados no mundo, o Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), em 2019, implementou o esquema terapêutico perioperatório FLOT 4 como padrão para adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localizado e localmente avançado com intenção curativa e segue utilizando este tratamento desde então.

Acerca do exposto, apesar de ser considerado um tratamento padrão-ouro, os dados de mundo real de QT baseado em FLOT 4 ainda são escassos, principalmente diante do cenário brasileiro. Tornando-se necessários mais estudos que avaliem e relacionem as diversas perspectivas abrangentes neste tema.

## 1.1 OBJETIVOS

O presente estudo tem como principal objetivo avaliar a validade externa e a viabilidade da realização do protocolo quimioterápico FLOT 4, em um hospital terciário universitário não exclusivamente oncológico do Sistema Único de Saúde (SUS). Objetivando-se avaliar a tolerância do protocolo e seus eventos adversos, bem como os resultados deste regime do ponto de vista oncológico. Visando assim, constatar a possibilidade e a viabilidade da implementação deste regime em hospitais do SUS não referência em câncer.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Conforme o estudo pivotal realizado na Alemanha, a população acometida com o CG se beneficiou a partir do uso da terapia perioperatória FLOT 4 com o aumento da sobrevida global absoluta. Entretanto, na análise do cenário brasileiro, observa-se grande acometimento por essa doença relacionado a altas taxas de mortalidade, notando a necessidade da implementação desse novo tratamento mais eficaz que o existente até então. Assim, o estudo foi realizado buscando contribuir para a

comunidade médica e para a população englobada, visando demonstrar os resultados do tratamento considerado padrão para o CG. Levando-se em conta a realidade do SUS, teve-se como intenção avaliar a viabilidade e a validade externa deste esquema em hospitais do serviço não referência em câncer, a fim de colaborar com melhores desfechos clínicos da doença e melhora da sobrevida global absoluta dos pacientes.

## 2 MÉTODO

### 2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo descritivo, qualitativo, quantitativo, retrospectivo e transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), por meio da coleta de dados de prontuários, realizada no ambulatório de Oncologia do HSCMV, no período de julho de 2021 a junho de 2022.

### 2.2 LOCAL DA INVESTIGAÇÃO

O estudo foi realizado no HSCMV, localizado na Rua Dr. João dos Santos Neves, 143 - Vila Rubim, Vitória - ES, 29018-180, no ambulatório de oncologia do hospital.

### 2.3 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo CEP com Seres Humanos da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, a realização do trabalho contou com a autorização de participação da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) envolvendo o sujeito da pesquisa (ANEXO A), em linguagem acessível, enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa, parecer substanciado concedido pelo CEP: 4.815.993 (ANEXO B), incluindo tópicos do sujeito indispensáveis frente aos aspectos de objetividade, riscos e benefícios.

Nos procedimentos empregados, foram assegurados a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro.

A carta de anuência (ANEXO C) necessária foi assinada pelo diretor do HSCMV, que permitiu o acesso às informações. A carta de anuência e o TCLE obedecem às exigências do Conselho Nacional da Saúde, Resolução 466/2012, que estabelece as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

## 2.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado com pacientes com CG acompanhados no ambulatório de oncologia geral do HSCMV que foram submetidos ao esquema de tratamento FLOT 4. A partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram analisados 31 pacientes.

### 2.4.1 Critérios de inclusão e exclusão

A amostra do estudo incluiu pacientes de ambos os sexos, atendidos no ambulatório de oncologia geral do HSCMV, diagnosticados com CG que se enquadraram aos critérios de possuir adenocarcinoma histologicamente comprovado da transição esofagogástrica ou do estômago como principal componente histológico; estadiamento pré-operatório radiológico e/ou cirúrgico de tumor ( $> T1$ ) e / ou linfonodo positivo (N +); realização de ao menos um ciclo de esquema com FLOT 4 perioperatório; idade  $> 18$  anos; tratamento com intenção curativa conforme avaliação da equipe multidisciplinar pré-tratamento.

Em contrapartida, excluíram-se os pacientes com história prévia de ressecção cirúrgica anterior ao início da QT com intenção curativa relacionada ao CG; QT prévia com esquema não FLOT 4 com intenção curativa relacionada ao CG; QT com intenção paliativa; radioterapia paliativa previamente ao esquema de QT perioperatória.

## 2.5 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS ANALISADAS

Após o consentimento dos pacientes por meio do TCLE e a aprovação pelo CEP, a coleta dos dados iniciou a partir da análise de prontuários eletrônicos disponíveis no ambulatório de oncologia geral do HSCMV.

Os dados coletados foram organizados em planilha no software Microsoft Excel com as variáveis de idade, sexo, data do início dos sintomas, sintoma principal, data da

EDA e seus achados, data da biópsia e suas características, a presença ou não de células em anel de sinete, valor de CA 19-9, o estadio obtido a partir de tomografia computadorizada (TC), a realização de ultrassom endoscópica e de tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) com FDG-18, a data da primeira consulta com a oncologia da instituição, a realização de cada ciclo quimioterápico e suas datas, a presença e a descrição dos efeitos colaterais em cada ciclo do FLOT 4, o índice de massa corporal (IMC) do paciente pré-FLOT e pré-operatório, a realização ou não de cirurgia e seu tipo, a realização de linfadenectomia e seu tipo, o tamanho e grau do tumor, a continuidade do tratamento quimioterápico no pós-operatório, se houve recidiva da doença e, por fim, se houve óbito.

## 2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi obtida através do programa IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) versão 27.

As variáveis de natureza categórica foram analisadas por meio de frequências e percentuais, e as numéricas por meio de medidas de resumo de dados como média, mediana e desvio padrão. A associação entre as variáveis foi realizada pelo teste qui-quadrado ou Exato de Fisher (no caso de valores esperados menores do que 5 e tabelas no formato 2 x 2).

A verificação de normalidade das variáveis numéricas foi realizada com a utilização do teste Kolmogorov-Smirnov. Como as variáveis não apresentaram normalidade, a comparação entre dois grupos foi realizada pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Associações e comparações foram consideradas significativas no caso de valor- $p < 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a população contemplada no estudo foi de 31 pacientes. Os resultados abaixo foram obtidos a partir da análise estatística de cada variável isolada ou associadamente.

#### 3.1 SEXO E IDADE

Em relação à prevalência do sexo dos 31 pacientes no presente estudo, 58,1% (n=18) eram do sexo masculino e 41,9% (n=13) do sexo feminino. A idade de início dos sintomas variou de 23 a 79 anos, apresentando uma média de 57 anos, com uma mediana de 60 anos e um desvio padrão de 14.

#### 3.2 SINTOMA PRINCIPAL

Dos pacientes analisados, 93,5% (n=29) apresentaram descritos os sintomas principais na análise de prontuário. Destacando-se como principal sintoma que levou o paciente a procurar atendimento médico a perda ponderal com 44,8% (n=13), a dispepsia com 24,1% (n=7), a dor abdominal com 17,2% (n=5) e com 13,6% (n=4) a hematemese, melena, plenitude gástrica e outro sintoma não especificado.

#### 3.3 ACHADO MACROSCÓPICO À EDA

Dentre os achados macroscópicos na EDA dos 31 pacientes, 41,9% (n=13) foram classificados como Borrmann II - ulcerado, 29% (n=9) como Borrmann III - úlcero infiltrativo, 19,4% (n=6) como Borrmann I - vegetante e 9,7% (n=3) como Borrmann IV - infiltrativo/linite plástica.

#### 3.4 CÉLULAS EM ANEL DE SINETE

A porcentagem de pacientes com presença de células em anel de sinete não demonstrou diferença significativa, sendo 51,6% (n=16) com presença do tipo celular em tumor. Tal achado encontra-se com maior prevalência do que a frequência descrita no estudo pivotal FLOT 4 que foi de 28%<sup>10</sup>.

### 3.5 ESTADIAMENTO CLÍNICO

Com relação ao estadiamento clínico, em 96,8% (n=30) dos pacientes obteve-se essa informação. Sendo que desses, 60% (n=18) foram estadiados como localmente avançado, 23,3% (n=7) como localizado e 16,7% (n=5) como metastático.

### 3.6 EXAMES DIAGNÓSTICOS

Dentre os pacientes analisados no estudo (n=31), todos realizaram EDA para diagnosticar a doença e apenas 19,35% (n=6) realizou laparoscopia diagnóstica com citologia oncológica. Nenhum paciente realizou PET-CT com FDG-18 por falta de acesso a esse exame no SUS.

### 3.7 TEMPO ENTRE EDA DIAGNÓSTICA E ATENDIMENTO ONCOLÓGICO E TEMPO ENTRE ATENDIMENTO ONCOLÓGICO E CICLO 1

Dentre os pacientes analisados, 90,3% (n=28) possuíam em seus prontuários essa informação. Desses, 51,61% (n=16) esperaram menos de 30 dias entre a EDA diagnóstica e a primeira consulta oncológica, 25,8% (n=8) esperaram de 30 a 60 dias e 12,9% (n=4) de 61 a 80 dias, sendo o mais longo tempo de espera de 77 dias.

Sobre o tempo entre a primeira consulta dos pacientes presentes no estudo e o primeiro ciclo (C1) quimioterápico FLOT 4, observou-se uma média de 17 dias, com mediana de 7 dias e um desvio padrão de 23. Com isso, foi feita uma análise complementar avaliando o tempo em dias com intervalos. Desta forma, 51,6% (n=16) dos pacientes realizaram o C1 em um intervalo de 0 a 7 dias após a primeira consulta, 19,4% (n=6) de 8 a 15 dias e 29% (n=9) em um intervalo maior que 15 dias.

### 3.8 EXEQUIBILIDADE DA QUIMIOTERAPIA PERIOPERATÓRIA

Dentre os pacientes estudados (n=31), 83,9% (n=26) concluíram os quatro ciclos quimioterápicos pré-operatórios. Além disso, 54,8% (n=17) dos pacientes analisados realizaram algum ciclo quimioterápico no pós-operatório, e apenas 29% (n=9)

concluíram todos os 8 ciclos quimioterápicos previstos no esquema FLOT 4 (Tabela 1, Figura 3).

Tabela 1 - Exequibilidade da quimioterapia perioperatória em cada ciclo quimioterápico (C)

<b>CICLO (C)</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES</b>	<b>EXEQUIBILIDADE DA QT PERIOPERATÓRIA</b>
<b>C1</b>	31	100%
<b>C2</b>	30	96,8%
<b>C3</b>	28	90,3%
<b>C4</b>	26	83,9%
<b>C5</b>	17	54,8%
<b>C6</b>	14	45,2%
<b>C7</b>	13	41,9%
<b>C8</b>	9	29%

Fonte: Elaboração própria, 2022

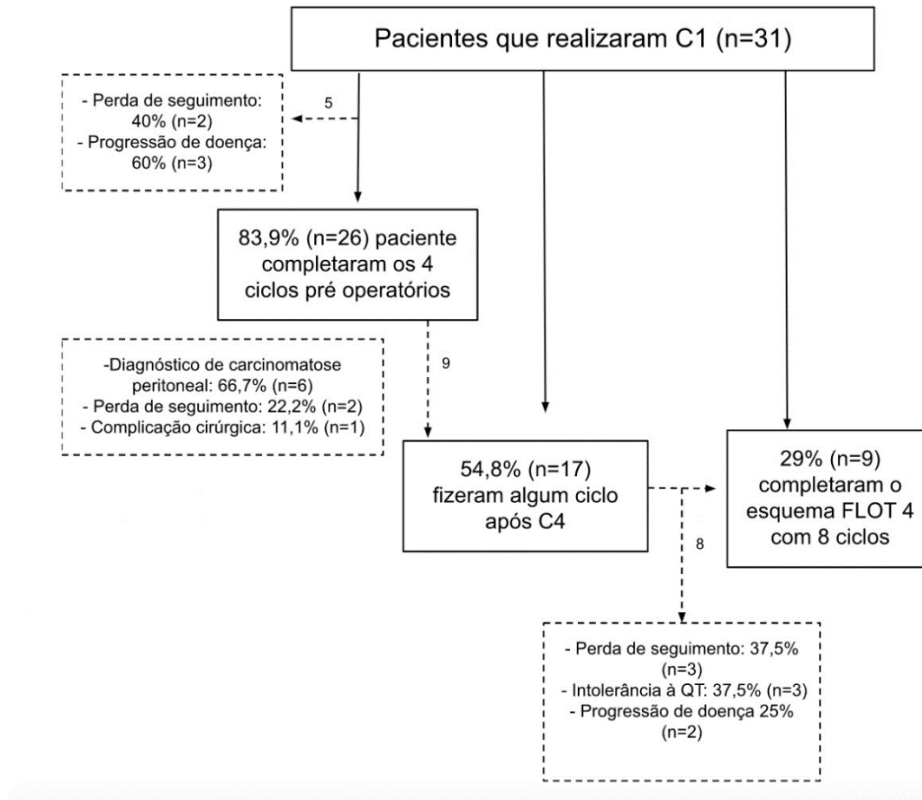
Em relação aos pacientes que interromperam o esquema quimioterápico FLOT 4 na fase pré-operatória (C1-C4), 40% (n=2) perderam seguimento clínico e 60% (n=3) tiveram progressão da doença.

Após o quarto ciclo quimioterápico, 9 pacientes interromperam o esquema, e desses, 66,7% (n=6) apresentaram carcinomatose peritoneal e mudaram de esquema quimioterápico, 22,2% (n=2) perderam seguimento e 11,1%(n=1) veio a óbito por complicação cirúrgica.

Dos pacientes que fizeram algum ciclo pós-operatório (C5-C8), 8 pacientes interromperam o esquema, desses, 37,5% (n=3) perderam seguimento, 37,5%(n=3) apresentaram intolerância à quimioterapia e 25% (n=2) tiveram progressão da doença.



Figura 3 - Fluxograma de exequibilidade do esquema FLOT 4 do primeiro ao oitavo ciclo quimioterápico



Fonte: Elaboração própria, 2022

### 3.9 EFEITO COLATERAL GRAVE

A análise da presença de efeitos colaterais graves foi realizada considerando o número de pacientes que realizou cada ciclo quimioterápico - análise *per protocol* - conforme Tabela 2. Os resultados revelaram que a frequência de evento adverso grave entre C1 e C4, que corresponde a QT pré-operatória, variou de 9,7% a 20%. Enquanto na QT pós-operatória, entre C5 e C8, o evento adverso grave foi de 11,1% a 46,1% dos pacientes.

Salientamos que neste estudo há possibilidade de limitação em relação à frequência dos efeitos adversos por dificuldade de coleta de dados em prontuário, portanto é possível que a frequência dos efeitos adversos esteja subestimada.

Tabela 2 - Número de pacientes que realizaram cada ciclo quimioterápico (C) e a porcentagem de efeito colateral grave em cada ciclo

<b>CICLO (C)</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES</b>	<b>PORCENTAGEM DE EFEITO COLATERAL GRAVE</b>
<b>C1</b>	31	9,7%
<b>C2</b>	30	20%
<b>C3</b>	28	14,3%
<b>C4</b>	26	11,5%
<b>C5</b>	17	29,4%
<b>C6</b>	14	21,4%
<b>C7</b>	13	46,1%
<b>C8</b>	9	11,1%

Fonte: Elaboração própria, 2022

Os efeitos colaterais mais incidentes durante os ciclos de QT foram a neutropenia, a astenia e a náusea e vômito. Acerca dos ciclos pré-operatórios (C1-C4), a astenia, a neutropenia e a náusea e vômito corresponderam cada uma a 20% dos efeitos colaterais graves. Além disso, nos ciclos pós-operatórios (C5-C8), a neutropenia representou 20,8%, enquanto a astenia e náusea e vômito representaram, ambas, 29,2%.

### 3.10 REDUÇÃO DE DOSE

A análise acerca da redução de dose foi realizada por ciclos, novamente considerando a proporcionalidade relacionada à quantidade de pacientes que realizaram cada ciclo - análise *per protocol* - conforme Tabela 3. Revelando que a maior quantidade de redução de dose foi no quinto ciclo, em que 17,6% (n=3) dos pacientes que realizaram este ciclo necessitaram dessa estratégia. No entanto, foi possível perceber em todas as avaliações isoladas, que sempre em mais de 80% dos casos não foi necessária a redução da dose.

Tabela 3 - Número de pacientes que reduziram dose da quimioterapia após cada ciclo e sua porcentagem proporcional

<b>CICLO (C)</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES QUE REALIZOU O C</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES QUE REDUZIU DOSE NO C</b>	<b>PORCENTAGEM PROPORCIONAL DE REDUÇÃO DE DOSE</b>
<b>C2</b>	30	4	13,3%
<b>C3</b>	28	1	3,6%
<b>C4</b>	26	2	7,7%
<b>C5</b>	17	3	17,6%
<b>C6</b>	14	1	7,1%
<b>C7</b>	13	1	7,7%
<b>C8</b>	9	0	0%

Fonte: Elaboração própria, 2022

### 3.11 TIPO DE CIRURGIA

Dentre os pacientes analisados (n=31), 16,1% (n=5) não realizaram nenhum tipo de cirurgia gástrica. Desses, 20% (n=1) a cirurgia foi contraindicada devido ao diagnóstico prévio de carcinomatose peritoneal. Além disso, a perda de seguimento e o óbito representaram, cada um, 40%.

Enquanto isso, dentre os pacientes que realizaram algum tipo de cirurgia (n=26), 69,2% (n=18) foram submetidos à gastrectomia subtotal ou total e 30,8% (n=8) submetidos à cirurgia paliativa. Dentre os que realizaram algum tipo de cirurgia curativa (gastrectomia subtotal e total), 100% (n=18) realizaram juntamente à cirurgia a linfadenectomia D2.

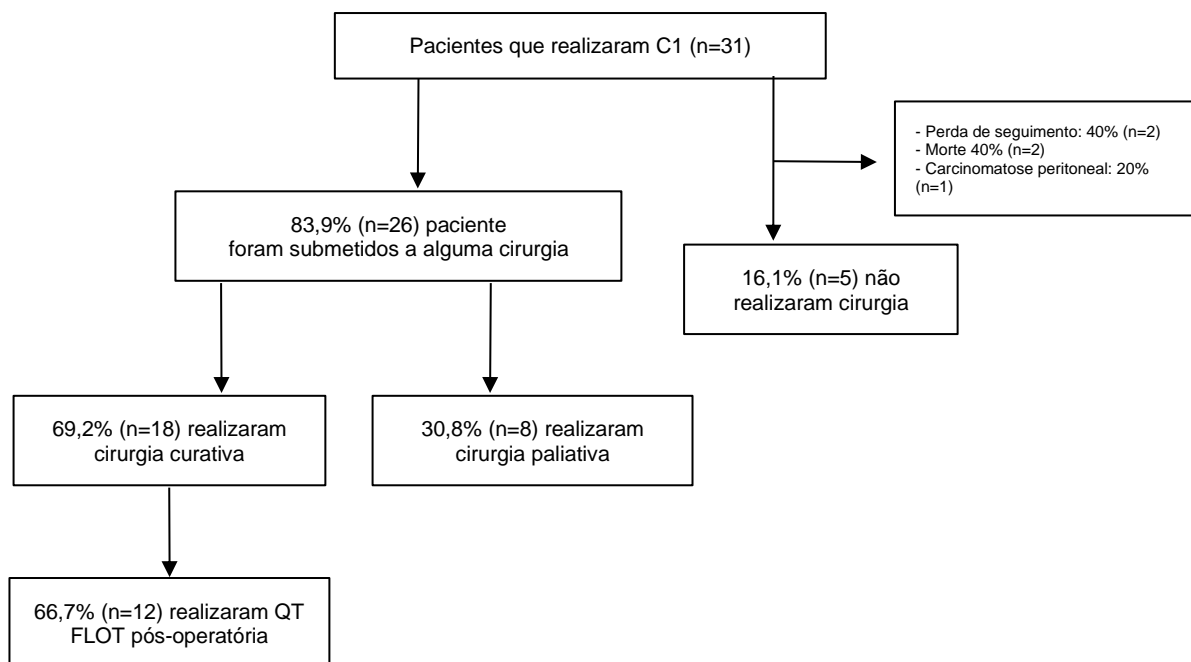
No presente estudo, apenas 19,3% (n=6) dos pacientes analisados realizaram a laparoscopia diagnóstica, método diagnóstico preconizado pelo Guideline da Associação Brasileira de Câncer Gástrico para um estadiamento fidedigno<sup>15</sup>. Dentre os pacientes que não realizaram laparoscopia diagnóstica (n=25), 20% (n=5) foram submetidos à cirurgia paliativa.

### 3.12 REALIZAÇÃO DE CIRURGIA APÓS O CICLO 4

Dentre os pacientes que realizaram cirurgia (n=26), 73,1% (n=19) foram submetidos a cirurgia após o quarto ciclo quimioterápico do esquema FLOT 4, sendo que destes, 78,9% (n=15) realizaram alguma cirurgia com intenção curativa e apenas 21% (n=4) realizaram cirurgia paliativa após o mesmo ciclo.

Dentre os pacientes submetidos a cirurgias curativas (n=18), apenas 16,7% (n=3) realizaram essa cirurgia previamente ao quarto ciclo ou após a realização de ciclos posteriores.

Figura 4 - Fluxograma de realização de cirurgia



Fonte: Elaboração própria, 2022

### 3.13 REALIZAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA

Em relação aos pacientes que realizaram algum tipo de cirurgia (n=26), 46,1% (n=12) realizaram também algum ciclo quimioterápico de FLOT 4 no pós-operatório.

Salientamos que apenas os pacientes que foram submetidos a métodos cirúrgicos curativos foram elegíveis para dar continuidade ao protocolo FLOT 4. Essa redução de continuidade do esquema após a cirurgia se deve ao elevado número de cirurgias paliativas, 30,8% (n=8), tornando esses pacientes inelegíveis ao tratamento com intenção curativa.

### 3.14 TAXA DE RESPOSTA PATOLÓGICA AO FLOT PRÉ-OPERATÓRIO

Nos pacientes estudados, não houve caso que atingiu a resposta patológica completa (ypT0 ypN0) com a terapia neoadjuvante. No entanto, entre os pacientes que realizaram a cirurgia curativa (n=18), 22,2% (n=4), 44,4% (n=8) e 11,1% (n=2) foram classificados como I, II e III, respectivamente, segundo o estadiamento ypTNM (AJCC 8th) <sup>16</sup>. No entanto, não foi possível obter informação em 22,2% (n=4) casos.

### 3.15 RECIDIVA ONCOLÓGICA

Dos 31 pacientes estudados, consideramos elegíveis para análise de recidiva aqueles que realizaram cirurgia com intenção curativa (n=18). Em 22,2% (n=4) não se obteve informações descritas em prontuário acerca da recidiva da doença. Enquanto em 55,5% (n=10) deles não houve recidiva da doença.

Dos 22,2% (n=4) pacientes elegíveis que tiveram recidiva da doença, 50% (n=2) realizou o esquema completo proposto pelo FLOT 4 (pré e pós-operatório).

### 3.16 ÓBITO E IDADE DE ÓBITO

Dentre os pacientes estudados (n=31), houve uma taxa de sobrevida global documentada em prontuário de 61,3% (n=19). Portanto, evoluíram para óbito documentado 38,7% (n=12) dos pacientes, dentre esses, metade (50%; n=6) teve o diagnóstico prévio de carcinomatose peritoneal durante o ato cirúrgico, e a necessidade de cirurgia paliativa com mudança do esquema quimioterápico após a cirurgia. Além disso, 16,7% (n=2) tiveram complicação pós-operatória e 8,3% (n=1) foi a óbito por consequência de recidiva da doença.

Dentre os pacientes que foram a óbito (n=12), apenas 16,7% (n=2) realizou o esquema completo proposto pelo FLOT 4 (pré e pós-operatório). Desses, 1 paciente teve recidiva e de 1 paciente não foi possível obter informação quanto a causa do óbito.

As idades de óbito variaram de 24 anos a 79 anos, obtendo-se uma média de 47 anos, com mediana de 43 e um desvio padrão de 21.

## 4 DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo foi a avaliação da validade externa e a viabilidade do protocolo quimioterápico FLOT 4, com enfoque na análise da tolerância e dos eventos adversos em um hospital do SUS não referência em câncer. O estudo pivotal realizado em um hospital referência na Alemanha comparou o esquema FLOT 4 com os esquemas tradicionais ECF/ECX e observou um incremento na sobrevida global absoluta em cerca de 15 meses (50 versus 15 meses) da população que recebeu o esquema FLOT 4 <sup>10</sup>.

O CG em estágios iniciais apresenta-se como assintomático e com exame físico normal, portanto é comum que esses pacientes se apresentem, no momento do diagnóstico, com um estadiamento mais avançado <sup>11</sup>. A alta prevalência de pacientes com tumor estadiado como localmente avançado e metastático neste estudo confirma que no momento do diagnóstico a doença encontra-se em estágios avançados.

Dados importantes avaliados foram o tempo entre o primeiro sintoma e o primeiro atendimento oncológico e o tempo entre este atendimento e o início do tratamento quimioterápico, visto que a evolução desse tipo de tumor acontece em um rápido período e que os sintomas iniciais podem ser inespecíficos. No presente estudo, esses intervalos de tempo se mostraram satisfatórios no contexto do SUS, propiciando um início rápido da terapia. No entanto, deve-se sempre buscar melhorias no serviço que possibilitem o início do tratamento o mais precoce possível.

Neste estudo, a prevalência da presença de células em anel de sinete nos tumores foi mais alta em comparação ao estudo pivotal <sup>10</sup>. Os tumores com presença de células em anel de sinete são, normalmente, menos diferenciados, com caráter infiltrativo e com disseminação por contiguidade ou por via linfogênica <sup>8</sup>. Posto isso, entendemos que a amostra estudada é constituída por mais pacientes com tumores agressivos e com pior prognóstico, em comparação com o estudo base para o trabalho <sup>10</sup>.

Segundo o Guideline da Associação Brasileira de Câncer Gástrico, a realização da laparoscopia diagnóstica é preconizada para o estadiamento fidedigno do CG, principalmente em caso de dúvida diagnóstica de carcinomatose peritoneal ao exame

de TC, sendo que este método é ainda mais recomendado em protocolos que realizam a QT neoadjuvante <sup>15</sup>. No entanto, devido ao baixo acesso a esse procedimento em hospitais do SUS, a realização dele ainda é limitada, como observado no atual estudo.

Em relação à exequibilidade da QT perioperatória, 90% dos pacientes do grupo FLOT no estudo pivotal completaram todos os ciclos de QT pré-operatória e 60% deles iniciaram QT pós-operatória, sendo que 46% completaram o esquema <sup>11</sup>. No presente estudo, no entanto, os resultados referentes à exequibilidade do esquema não se mostraram tão satisfatórios. A alta taxa de cirurgias paliativas em decorrência da carcinomatose peritoneal, visualizada no intraoperatório, repercutiu no número de pacientes que completaram o protocolo. Ademais, outros fatores são relevantes como a perda de adesão ao tratamento, a falta de informação em prontuários e os óbitos ocorridos durante o tratamento.

No estudo pivotal, os efeitos colaterais mais prevalentes nos pacientes submetidos a quimioterapia com FLOT 4 são neutropenia, neuropatia e sintomas gastrointestinais como diarreia, náusea, vômito e constipação <sup>11</sup>. No presente estudo, os efeitos colaterais mais incidentes foram neutropenia, astenia, náusea e vômito, sendo, portanto, concordante com os tipos de efeitos colaterais do estudo de referência. Em relação à prevalência de efeito colateral grave, pode-se dizer que esteve ausente na maioria dos casos e que nenhum apresentou toxicidade grau 5. Além disso, a redução de dose foi necessária em menos de 80% dos casos, portanto, a tolerância ao tipo de esquema quimioterápico estudado se apresentou satisfatória.

A cirurgia com intenção curativa recomendada no CG é a gastrectomia, podendo esta ser total ou subtotal, dependendo da localização, estadiamento e margens do tumor <sup>17</sup>. Neste estudo, a maioria dos pacientes submetidos a alguma cirurgia realizaram o tipo recomendado e, além disso, a fizeram no tempo previsto, ou seja, após o quarto ciclo de QT. No entanto, a cirurgia paliativa foi realizada de maneira significativa dentre os pacientes estudados, devido às limitações de métodos diagnósticos e progressão de doença.

A análise da taxa de resposta patológica no presente estudo apresenta uma limitação importante, tendo em vista a escassez dos dados referentes ao estadiamento clínico



nos prontuários. Portanto, não foi possível realizar uma análise comparativa entre o estadiamento clínico e o pós-cirúrgico, impossibilitando avaliar a regressão da doença por meio da QT neoadjuvante. Porém, apesar dessa limitação, pôde-se observar que não houve caso de regressão patológica completa (ypT0 ypN0) dentre os pacientes estudados.

Os pacientes elegíveis para indicar se houve recidiva da doença foram apenas aqueles que realizaram alguma cirurgia com intenção curativa. Neste estudo, a recidiva foi observada em uma minoria dos pacientes e apenas metade desses completou o esquema proposto pelo FLOT 4. No estudo pivotal, 54% dos pacientes apresentaram progressão da doença, recidiva e morte, não sendo possível diferenciar a porcentagem isolada de cada uma das variáveis <sup>10</sup>. No entanto, o presente estudo apresentou uma porcentagem de óbito de 38,7%.

## 5 CONCLUSÃO

O tratamento com esquema FLOT 4 demonstrou ser viável, factível, com tolerância à terapêutica e apresentou resultado preliminar de eficácia potencialmente comparável com o estudo pivotal, mesmo diante do cenário de um hospital terciário não oncológico do SUS.

Com relação ao diagnóstico, o tempo para tal ainda pode ser reduzido, tendo em vista que o diagnóstico precoce influencia diretamente na evolução da patologia. Após a confirmação diagnóstica concluímos que o fluxo interno do hospital em estudo, quando comparado aos demais fluxos hospitalares do SUS, funciona com certa rapidez. No entanto, neste mesmo cenário, ainda existem limitações acerca dos métodos diagnósticos e de estadiamento, que podem ser melhorados com a ampliação do acesso a tais exames.

Tendo em vista que o protocolo quimioterápico foi recentemente implantado no serviço analisado, a amostra se apresentou reduzida e os dados limitados. Por conseguinte, são recomendados novos estudos acerca dessa temática para a obtenção de resultados mais fidedignos. Portanto, mostra-se necessário um maior tempo de seguimento dos pacientes para conclusão da validação externa, bem como conhecer os dados de outros centros brasileiros compatíveis com a realidade do presente estudo, a fim de corroborar e comparar com o mesmo.

## REFERÊNCIAS

1. SUNG, H. et al. **Global cancer statistics 2020**: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*: v 71 3rd ed, p. 209–249, May 2021. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>. Acesso em: 5 nov. 2022.
2. INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 5 nov. 2021.
3. SILVA, L. H. R. et al. **Incidência e mortalidade pelo câncer gástrico no Brasil e na Bahia nos últimos 10 anos**. *Research, Society And Development*, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 7-18, 1 jun. 2022. *Research, Society and Development*. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i7.29719>. Acesso em: 7 nov. 2021.
4. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Schistosomes, liver flukes and helicobacter pylori**. Lyon, France: IARC Library Cataloguing in Publication Data, v. 61, p. 177-240, June 1994. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487782/pdf/Bookshelf\\_NBK487782.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487782/pdf/Bookshelf_NBK487782.pdf). Acesso em: 5 nov. 2021.
5. PLUMMER, M. et al. **Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori**. *Int J Cancer*: v. 136, 2nd ed., p. 485-490, May 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.28999>. Acesso em: 5 nov. 2022.
6. WORLD CANCER RESEARCH FUND INTERNATIONAL/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Diet, nutrition, physical activity and cancer: Colorectal cancer**. *Colorectal cancer research: 2017*. Disponível em: [wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-cancer-report.pdf](http://wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-cancer-report.pdf). Acesso em: 5 nov. 2022.
7. DE MARTEL, C; PARSONNET, J. **Stomach cancer**. In: THUN, M; LINET, MS; CERHAN, JR; HAIMAN, CA; SCHOTTENFELD, D. **Cancer epidemiology and prevention**. Oxford University Press: 4th ed., p. 593-610, 2018.
8. TODESCATTO, A.D. et al. **Câncer gástrico**. *Acta méd.*: Porto Alegre, 2017. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883263/ca-gastrico-finalb\\_rev.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883263/ca-gastrico-finalb_rev.pdf). Acesso em: 5 nov. 2021.
9. BESAGIO, B.P. et al. **Câncer gástrico: revisão de literatura/Gastric cancer: a literature review**. *Curitiba: Brazilian Journal Of Health Review*: v. 4, n. 4, p. 16439-16450, 5 Ago. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n4-160>. Acesso em: 5 nov. 2021.

10. AL-BATRAN SE. et al. **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*: v. 392, 10184 ed., p. 1948-1957, 11 May 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1). Acesso em: 5 nov. 2021.
11. AL-BATRAN, SE. et al. **Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial.** *The Lancet Oncology*: v. 17, 12 ed., p. 1697-1708, Dec. 1 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9). Acesso em: 5 nov. 2021.
12. BECKER, K. et al. **Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy.** *Cancer*: v. 98, 7th ed., p. 1521-1530, Oct. 1 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.11660>. Acesso em: 5 nov. 2022.
13. TOMASELLO, G. et al. **Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: a meta-analysis of 17 published studies.** *European Journal of Surgical Oncology*: v. 43, 9th ed., p. 1607-1616, Sep. 1 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.001>. Acesso em: 5 nov. 2021.
14. SIEGEL, R.L. et al. **Cancer statistics, 2022.** *CA Cancer Journal for Clinics*: v. 72, p. 7-33, 12 Jan 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21708>. Acesso em: 5 nov. 2022.
15. BARCHI, L. C. et al. **BRAZILIAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION GUIDELINES (PART 1): an update on diagnosis, staging, endoscopic treatment and follow-up.** *Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 33-36, 2020. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020200003e1535>. Acesso em: 7 nov. 2021.
16. ZHONG, Q. et al. **Modified ypTNM Staging Classification for Gastric Cancer after Neoadjuvant Therapy: a multi-institutional study.** *The Oncologist*, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 99-110, 17 set. 2020. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0022>. Acesso em: 7 nov. 2021.
17. BARCHI, L.C. et al. **BRAZILIAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION GUIDELINES (PART 2): update on treatment.** *Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 1552-1563, maio 2021. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020210001e1563>. Acesso em: 7 nov. 2021.

## ANEXOS

### ANEXO A

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar de uma pesquisa intitulada como **Dados de mundo real de eficácia e tolerância relacionados à terapia perioperatória com esquema quimioterápico FLOT 4 em pacientes com adenocarcinoma de transição esofagogástrica ou de estômago tratados no sistema único de saúde do Espírito Santo** como voluntário, da Instituição da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. O objetivo é **avaliar a eficácia e os efeitos colaterais da terapia quimioterápica FLOT 4 em pacientes com câncer gástrico localmente avançado e oligometastáticos no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV)** durante o período de 12 meses. Essa pesquisa será realizada por meio de uma **coleta de informações, que conterà anamnese, exame físico, exames laboratoriais e de imagem, previamente contidos em prontuário médico**. Para evitar os riscos e possíveis desconfortos relacionados ao vazamento de informações, haverá sigilo dos dados pelo comprometimento dos pesquisadores envolvidos. Este estudo beneficiará a população com um sumário de informações sobre a eficácia de um novo esquema quimioterápico para o tratamento do câncer gástrico localmente avançado, em um hospital filantrópico, aplicando, em sequência, uma análise estatística descritiva. A sistematização desse esquema, garante uma nova perspectiva no acompanhamento desses pacientes, a fim de melhorar suas perspectivas de vida e os efeitos colaterais. Além disso, proporciona uma amplificação de um assunto ainda pouco utilizado nos hospitais do Brasil e de grande impacto para a população beneficiada por esse esquema, com continuação da aplicabilidade do estudo mesmo com a finalização da presente pesquisa. Não acarretará custos nem reembolsos ao participante. Frisamos também que a pesquisa não oferece quaisquer riscos à saúde, integridade física, moral, ética ou intelectual garantimos o sigilo e o anonimato, como regem as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da resolução 466/12. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir e no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será prejudicado(a) de forma alguma.

Se tiver alguma dúvida você poderá procurar pedir esclarecimento aos pesquisadores a qualquer momento. Você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Dr. Vitor Fiorin de Vasconcellos no telefone (27) 99812-0289 ou no endereço Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Bela Vista – Vitória – ES – 29057630 ou através do email VITOR.VASCONCELLOS@GMAIL.COM; ou também com Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM, que avaliou este trabalho no telefone (27) 33343586 ou no e-mail comite.etica@emescam.br ou no endereço Comitê de Ética em Pesquisa - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória  
Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402.

#### CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, autorizo a participação no estudo referido. Fui devidamente informado e esclarecido pelos pesquisadores sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer prejuízo.

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Assinatura do participante:

Assinatura do pesquisador:

  
Dr. Vitor Fiorin de Vasconcellos  
Oncologia Clínica  
CRM-ES 11420

## ANEXO B

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Dados de mundo real de eficácia e tolerância relacionados à terapia perioperatória com esquema quimioterápico FLOT 4 em pacientes com adenocarcinoma de transição esofagogastrica ou de estômago tratados no sistema único de saúde do Espírito Santo

**Pesquisador:** VITOR FIORIN DE VASCONCELLOS

**Área Temática:** Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

**Versão:** 1

**CAAE:** 47984021.5.0000.5065

**Instituição Proponente:** IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE VITORIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.815.993

**Apresentação do Projeto:**

É um projeto de pesquisa retrospectivo, unicêntrico (envolvendo pacientes da Santa Casa de Vitória), elaborado por três acadêmicos de medicina e um professor, todos da EMESCAM. O estudo está sendo elaborado também como forma de Trabalho de Conclusão de Curso dos alunos.

**Objetivo da Pesquisa:**

Estudo observacional, descritivo, transversal, retrospectivo, qualitativo e quantitativo, com a intenção de avaliar a eficácia e os efeitos colaterais da terapia quimioterápica FLOT4 em pacientes com câncer gástrico localmente avançado e oligometastáticos no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV). Pretende-se analisar a sobrevida global e a sobrevida livre de doença dos casos analisados, descrevendo também a frequência de efeitos adversos graves e a frequência de resposta completa tumoral com quimioterapia perioperatória.

Pretende-se coletar os dados em um prazo de 12 meses.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O autor contempla todos os aspectos relativos aos riscos da pesquisa, que são baixos, ponderando que os instrumentos para coleta de dados serão a captação de dados de prontuário, contendo

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402  
**UF:** ES **Município:** VITORIA  
**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM**



Continuação do Parecer: 4.815.993

informações clínicas, laboratoriais e de imagem.

O TLCE será aplicado ao paciente que preencha os critérios de inclusão da pesquisa em consulta médica regular do ambulatório de oncologia - portanto, sem incorrer em excedente de custo ao paciente.

Os benefícios ponderados se baseiam na possibilidade de ampliar o conhecimento sobre o esquema FLOT4 para quimioterapia perioperatória em pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado ou oligometastático, servindo de instrumento para comparação com outros serviços.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- O projeto é bem redigido, conciso, objetivo e contempla todos os aspectos do ponto de vista ético para a execução da pesquisa. Os objetivos são alcançáveis pelo método proposto.
- Os dados coletados serão extraídos integralmente do prontuário médico dos pacientes, não demandando a aplicação de qualquer questionário ou intervenção específica no decorrer do estudo.
- A produção de dados locais sobre o câncer gástrico é de grande relevância para o Espírito Santo, principalmente por levar-se em conta que a análise de dados virá de informações de atendimento ambulatorial captadas em unidade de referência em oncologia.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- TCLE completo, com informações precisas e contemplando todos os aspectos necessários e preconizados.
- Folha de rosto adequada, assinada pelo diretor técnico da Santa Casa de Vitória (Dr. Thiago Rampazzo Pancini).
- Carta de anuência adequada, assinada pelo coordenador do centro de pesquisa do Hospital Santa Casa de Vitória (Dr. Roberto Barbosa).
- Projeto adequado.

**Recomendações:**

Nenhuma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402  
**UF:** ES **Município:** VITORIA  
**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br



**ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM**



Continuação do Parecer: 4.815.993

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

**O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1763892.pdf	11/06/2021 15:59:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.pdf	11/06/2021 15:58:33	MICHAELA VENTURINI POTON	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_anuencia_2.PDF	11/06/2021 15:25:27	VITOR FIORIN DE VASCONCELLOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_anuencia_1.PDF	11/06/2021 15:25:05	VITOR FIORIN DE VASCONCELLOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	11/06/2021 15:20:19	VITOR FIORIN DE VASCONCELLOS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.PDF	11/06/2021 15:19:32	VITOR FIORIN DE VASCONCELLOS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402  
**UF:** ES **Município:** VITORIA  
**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br



## ANEXO C



Santa Casa  
de Vitória

**CARTA DE ANUÊNCIA**

**De:** Serviço de oncologia, Vitor Fiorin de Vasconcellos; médico assistente e preceptor.

**Para:** Centro de Pesquisa Clínica do HSCMV  
Dr. Roberto Ramos Barbosa

Prezado Doutor,

Eu, *Vitor Fiorin de Vasconcellos*, solicito autorização Institucional para realização de projeto de pesquisa intitulado: *Dados de mundo real de eficácia e tolerância relacionados à terapia perioperatória com esquema quimioterápico FLOT 4 em pacientes com adenocarcinoma de transição esofagogástrica ou de estômago tratados no sistema único de saúde do Espírito Santo com o(s) seguinte(s) objetivo(s): avaliar a sobrevida global dos pacientes com adenocarcinoma gástrico, avaliar a sobrevida livre de doença, verificar a frequência de eventos adversos graves relacionados à quimioterapia e analisar a frequência de resposta completa com quimioterapia perioperatória, com a seguinte metodologia: estudo descritivo, qualitativo retrospectivo e transversal, necessitando portanto, ter acesso aos dados a serem colhidos no setor de oncologia e cirurgia nos prontuários com informações acerca de anamnese, exames físicos, laboratoriais, anatomopatológicos e radiológicos da instituição. Aproveito a oportunidade para informar que esta pesquisa NÃO ACARRETERÁ ÔNUS PARA O HOSPITAL.*

Atenciosamente,

Vitor Fiorin de Vasconcellos

Dr. Vitor Fiorin  
Oncologia Clínica  
CRM-ES 11420 RQE 10895

**Contato**

E-mail: [vitor.vasconcellos@gmail.com](mailto:vitor.vasconcellos@gmail.com)

Telefone: (27) 998120289

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - HSCMV



Santa Casa  
de Vitória

(Para uso do HSCMV)

Concordamos com a solicitação

Não concordamos com a solicitação

Declaro que estou ciente dos objetivos, métodos e técnicas que serão utilizados nessa pesquisa, conforme me foi apresentado em projeto escrito e que a instituição possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa. Concordo em fornecer os subsídios para seu desenvolvimento, desde que seja assegurado o que segue:

- 1) O cumprimento das determinações éticas da Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde;
- 2) A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa;
- 3) Que não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação nessa pesquisa;
- 4) No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar minha anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

O referido projeto será realizado no(a) *Nome do local (laboratório, clínica, setor, etc.)* e poderá ocorrer somente a partir da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Informo ainda, que para início do projeto esta direção deve ser informada da aprovação do CEP, pelo pesquisador, através do envio de cópia da carta de aprovação.

Pendência (s) para anuência:

.....  
.....

Vitória, 11.1.2021.

*Dr. Roberto Ramos Barbosa*  
Coordenador do Centro de Pesquisa  
do Hospital Santa Casa de Misericórdia  
de Vitória - HSCMV  
6522

Dr. Roberto Ramos Barbosa  
Coordenador do Centro de Pesquisa Clínica do HSCMV

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - HSCMV