

**A.C. CAMARGO CANCER CENTER
FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE**

Fatores de risco para diarreia ou enterocolite graves em pacientes com câncer colorretal em uso de capecitabina e oxaliplatina

ADRIANO FERNANDES TEIXEIRA

Tese de Doutorado, apresentada à Fundação Antônio Prudente como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde. Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Rachel Simões Pimenta

Riechelmann

**São Paulo
2025**

FICHA CATALOGRÁFICA

Teixeira, Adriano.

Fatores de risco para diarreia ou enterocolite graves em pacientes com câncer colorretal em uso de capecitabina e oxaliplatina. / Adriano Teixeira. São Paulo, 2025.

57f.

Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rachel Simões Pimenta Riechelmann.

1. CAPOX, 2. enterocolite, 3. diarreia

CDU 616

Elaboração eletrônica pela Biblioteca A.C.Camargo - Fundação Antônio Prudente.

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

Nome: Adriano Fernandes Teixeira

Título: Fatores de risco para diarreia ou enterocolite graves em pacientes com câncer colorretal em uso de capecitabina e oxaliplatina

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Orientador: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra. Elizabete Santana dos Santos

Instituição: Hospital A.C. Camargo

Membro da banca: Dr. João Paulo da Silveira Nogueira Lima

Instituição: Hospital A.C. Camargo

Membro da banca: Dra. Lucila Soares da Silva Rocha

Instituição: Instituto D'or de Pesquisa e Ensino

Membro da banca: Nora Manoukian Forones

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que estiveram presentes durante esta jornada, em especial:

A Dra. Rachel Riechermann por ter aceitado me orientar e proporcionar tantas oportunidades ao longo do programa. Sou muito grato por toda disponibilidade, experiência e conhecimento

A todos aqueles que colaboraram com a coleta de dados e construção dos trabalhos publicados: Dr. Tiago Felismino, Dr. Mauro Donadio, Dra. Greta Catani, Dra. Ana Lucia Silva, Dr. Rui Weschenfelder, Dra. Renata D'Alpino, Dr. Juan O'Connor, Dra. Anelise Coutinho

A Secretaria de Pós-graduação por todo apoio oferecido

A minha família, meu pai Messias, minha mãe Luciene e irmãos Leonor, Emanuelle e Teixeira, por me incentivar, sendo meu suporte ao longo desse período

Aos colegas de trabalho, em especial Dr. Fillipe Pinheiro, que me ajudaram a conciliar os afazeres diários com as obrigações do programa

A todos os membros da banca avaliadora, Dra. Elizabete dos Santos, Dr. João Paulo Lima, Dra. Nora Forones, Dra. Lucila Rocha, pelas valorosas contribuições.

RESUMO

Teixeira AF. **Fatores de risco para diarreia ou enterocolite graves em pacientes com câncer colorretal em uso de capecitabina e oxaliplatina.** [Tese - Doutorado]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

Introdução: A diarreia é uma toxicidade relevante em pacientes com câncer colorretal que usam capecitabina associada a oxaliplatina (CAPOX). Dados publicados previamente por nosso grupo sugeriram que o uso concomitante de CAPOX e bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA) aumenta de forma significativa o risco de diarreia e/ou enterocolite. Os BRA e inibidores de receptor de angiotensina (iECA) podem interferir na homeostase da mucosa gastrointestinal através da inibição da via de sinalização do Fator de Crescimento Transformador Beta. Desta forma, conduzimos um estudo com amostra ampliada com intuito de validar estes dados, ajustando para outros fatores de risco. **Métodos:** Este foi um estudo retrospectivo, multicêntrico com pacientes com câncer colorretal tratados ao menos com um ciclo de CAPOX. O desfecho primário foi diarreia e/ou enterocolite grau ≥ 3 induzidos por CAPOX. Os fatores de risco para diarreia/ enterocolite grau ≥ 3 foram avaliados por modelo de regressão logística univariada e posteriormente multivariada; considerando $p < 0,2$ na análise univariada e $p < 0,05$ como significante na análise multivariada. **Resultados:** O estudo analisou o prontuário de pacientes atendidos entre abril/2010 e dezembro/2023, totalizando uma população de 362 indivíduos. Na análise univariada, os fatores que apresentaram risco aumentado para diarreia e/ou enterocolite, com significado estatístico foram: idade ≥ 65 anos [Odds Ratio [OR] 2,99; (95% Intervalo de Confiança [IC], 1,72 a 5,23); $P < 0,001$], tumores do cólon direito [OR 1,55; (95% IC, 0,83 a 2,73); $P = 0,17$], uso de BRAs e iECA [OR 1,44; (95% IC, 0,82 a 1,68); $P = 0,2$], índice de comorbidades de Charlson ajustado para idade [OR 1,1; (95% IC, 0,99 a 1,22); $P = 0,06$], clearance de creatinina $< 60\text{ml/min}$ [OR 6,1; (95% IC, 2,72 a 13,83);

P< 0,001] e centro [OR 1,3; (95% IC, 0,94 a 1,40); P< 0,19]. Os fatores de risco que se mantiveram significativos na análise multivariada foram: idade $\geq$ 65 anos (OR 2,71; P=0,004; 95% IC 1,38 – 5,33) e clearance de creatinina < 60 ml/min (OR 5,4; P<0,001; 95% IC, 2,25 – 13,2). O uso de bloqueadores de receptor de angiotensina ou de inibidor de receptor de angiotensina não se mostrou significante na análise multivariada (OR 1,13; P=0,69; 95% IC, 0,60 – 2,11). Em análise exploratória, observamos que 6 dos 11 pacientes que utilizaram olmesartan concomitante ao CAPOX apresentaram diarreia e/ou enterocolite $\geq$ 3. **Conclusão:** Idade $\geq$ 65 anos e clearance de creatinina $\leq$ 60 ml/min foram fatores de risco independentes para diarreia e/ou enterocolite em pacientes com câncer colorretal tratados com CAPOX. Enquanto o uso concomitante de bloqueadores do receptor de angiotensina ou de inibidores do receptor de angiotensina não se relacionou com diarreia e/ou enterocolite $\geq$ grau 3, mais da metade dos pacientes que usaram olmesartan concomitante apresentaram esta toxicidade. **Palavras- chave:** Câncer Colorretal. Capecitabina. Oxaliplatina. Bloqueadores de Receptor de Angiotensina. Diarreia.

ABSTRACT

Teixeira AF. **Risk factors for severe diarrhea and enterocolitis in patients with colorectal cancer receiving capecitabine and oxaliplatin.** [Tese - Doutorado]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

Background: Diarrhea is a relevant toxicity in patients with colorectal cancer treated with CAPOX. We have previously observed that the concurrent use of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) and angiotensin receptor blockers (ARB) significantly increased the risk of severe diarrhea and/or enterocolitis. ARBs and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) are inhibitors of Transforming Growth Factor Beta which is an important factor for homeostasis of the gut mucosa. Here we have conducted a multicenter larger study to validate this finding, adjusting for other risk factors. **Methods:** Retrospective multicenter study of patients with colorectal cancer treated with at least one cycle of CAPOX. The primary endpoint was grade ≥ 3 diarrhea and/or enterocolitis induced by CAPOX. Unadjusted and adjusted logistic regression models were used to evaluate risk factors for $\geq G3$ diarrhea and/or enterocolitis. $P < 0.05$ were deemed significant in the multivariate analysis. **Results:** From April/2010 to December/2023, 362 patients were included. In the univariate analyses, age ≥ 65 years (Odds Ratio [OR] 2.99; $P < 0.001$; 95% confidence interval [CI], 1.72 to 5.23), right-sided tumors (OR 1.5; $P = 0.17$; 95% CI, 0.83 to 2.73), use of ARBs or ACEi (OR 1.44; $P = 0.2$; 95% CI, 0.82 to 2.51), Age- Adjusted Comorbidity Charlson Index (OR 1.1; $P = 0.06$; 95% CI, 0.99 to 1.22), center (OR 1.3; $P < 0.19$; 95% CI, 0.94 to 1.40) and creatinine clearance rate (CrCl) < 60 ml/min (OR 6.1; $P < 0.001$; 95% CI, 2.72 to 13.83) were associated with $\geq G3$ diarrhea and/or enterocolitis. In the multivariable analysis, age ≥ 65 years (OR 2.71; $P = 0.004$; 95% CI, 1.38 to 5.33) or CrCl < 60 ml/min (OR 5.4; $P < 0.001$; 95% CI, 2.25 to 13.2), but not use of ARBs or ACEi (OR 1.13; $P = 0.69$; 95% CI, 0.60 to 2.11), were significant. Six out of 11 patients who used olmesartan had $\geq G3$ diarrhea/enterocolitis. **Conclusions:** Age ≥ 65 years or creatinine clearance rate < 60 ml/min were independent risk factors for $\geq G3$ diarrhea/enterocolitis in patients treated with CAPOX. While concurrent use of ARBs or ACEi was not associated with this toxicity, more than half of patients taking olmesartan experienced $\geq G3$

diarrhea/enterocolitis. **Keywords:** Colorectal Cancer. Capecitabine. Oxaliplatin. Angiotensin Receptor Blocker. Diarrhea.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Taxas de incidência de diarreia em pacientes que fizeram uso de CAPOX.....	18
Tabela 2	Distribuição os pacientes por centro.....	27
Tabela 3	Características dos pacientes e principais toxicidades $\geq$ Grau 3	28
Tabela 4	Análise Univariada dos fatores de risco para diarreia/enterocolite graves.....	30
Tabela 5	Análise Multivariada para diarreia/enterocolite graves	32
Tabela 6	Pacientes em uso de Bloqueadores de receptor de angiotensina.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMO Assistência Multidisciplinar em Oncologia

BRA Bloqueador de Receptor de Angiotensina

CAPOX Esquema quimioterápico com capecitabina e oxaliplatina

CrCL Clearance de creatinina estimado

DPD Deficiência de Proteína Desidrogenase

DPOC Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EGFR Receptor do Fator do Crescimento Epidérmico (do inglês Epidermal Growth Factor Receptor)

FOLFIRI Esquema quimioterápico com fluorouracil e irinotecano

FOLFOX Esquema quimioterápico com fluorouracil e oxaliplatina

FOLFOXIRI Esquema quimioterápico com fluorouracil, oxaliplatina e irinotecano

IAF Instituto Alexandre Flemming

IBP Inibidor de Bomba de Prótons

IDEA International Duration Evaluation of Adjuvant

IECA Inibidor de Enzima Conversora de Angiotensina

OR Razão de Probabilidade (do inglês Odds Ratio)

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGF- β Fator de Crescimento Transformador Beta (do inglês *Transforming Growth Factor- β*)

TREE-1 Three Regimens of Eloxatin Evaluation

VEGF- Fator de Crescimento Endotelial Vascular (do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	12
2 JUSTIFICATIVA.....	20
3 OBJETIVOS	21
3.1 Geral.....	21
3.2 Específicos	21
4 MÉTODOS	22
4.1 Critérios de Elegibilidade.....	22
4.2 Desfechos	23
4.3 Análise Estatística	24
4.4 Aspectos Éticos	25
5 DESENVOLVIMENTO	26
5.1 RESULTADOS.....	26
5.2 DISCUSSÃO	33
6 CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS.....	39
APÊNDICES.....	52

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O câncer colorretal é o terceiro no mundo em incidência com cerca de 1,2 milhões de novos casos por ano, sendo responsável por aproximadamente 600 mil óbitos ao ano (BRAY et al. 2018). A incidência do câncer de colorretal é diferente entre os diversos países, o que pode ser atribuído principalmente a disparidade de hábitos de vida, em especial a dieta (BRENNER et al. 2014; KOLLIGS 2016). Estima-se que no Brasil serão diagnosticados 45.630 mil novos casos de câncer colorretal ao ano para o triênio de 2023 a 2025 (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER (BRASIL) 2022).

Cerca de um terço dos casos de câncer de cólon recém diagnosticados são categorizados como estágio III (LIEU et al. 2019) e outros 20-30% como doença avançada (VAN CUTSEM et al. 2001). Aproximadamente 60% dos pacientes com doença localizada tratados exclusivamente com cirurgia cursam com recidiva (LIEU et al. 2019). A quimioterapia com fluoropirimidina associada a oxaliplatina é um dos pilares do tratamento do câncer de cólon, seja na doença localizada ou na doença avançada.

1.1 Doença Localizada

Desde a década de 1980, foram conduzidos ensaios clínicos randomizados com intuito de reduzir a recorrência e mortalidade em pacientes com doença localizada (SARGENT et al. 2009). Diferentes formas de administração do fluorouracil, um quimioterápico antimetabólico, associado ao ácido folínico comprovaram benefício no tratamento do câncer colorretal (DE GRAMONT et al. 2000; HALLER et al. 2005). O regime de infusão do fluorouracil influencia o perfil de toxicidade da quimioterapia. As administrações infusionais oferecem maiores taxas de diarreia, enquanto o fluorouracil em *bolus* implica em maior ocorrência de neutropenia e estomatite (BUROKER et al. 1994; TWELVES et al. 2005). A capecitabina monodroga também demonstrou benefício no tratamento adjuvante no estágio clínico III. Twelves et al. (2005) publicaram dados de um estudo de fase III que comprovou a não-inferioridade da capecitabina ao fluorouracil em *bolus* em sobrevida livre de doença. A taxa de sobrevida livre doença em 3 anos nesse estudo foi de 64% para capecitabina e 60% para fluorouracil (TWELVES et al. 2005). O acréscimo de oxaliplatina no tratamento adjuvante oferece ainda maior ganho, através de uma redução relativa de 32% na mortalidade

e 22% em recorrência de doença no estágio III em comparação a fluorouracil e ácido folínico (ANDRÉ et al. 2009; SARGENT et al. 2009; YOTHERS et al. 2011).

A capecitabina, uma fluoropirimidina oral, associada a oxaliplatina (CAPOX) também comprovou benefício no tratamento adjuvante do câncer de cólon localizado de estágio III (HALLER et al. 2011). Este fármaco é uma pró-droga que é convertida seletivamente nos tecidos tumorais em fluorouracil, após três reações enzimáticas sequenciais. A administração diária simula os regimes infusionais do fluorouracil (AGUADO et al. 2014). Considerando que a capecitabina é metabolizada preferencialmente nos tecidos tumorais, pode haver uma maior efetividade no tecido tumoral e redução da toxicidade sistêmica (WALKO e LINDLEY 2005a). Este último estudo, comparou CAPOX com fluorouracil em *bolus* isolado e demonstrou um ganho absoluto significativo na taxa de sobrevida livre de doença de 3 anos (70 x 66%) (HALLER et al. 2011).

O uso da associação de fluoropirimidina com oxaliplatina em adjuvância não demonstrou benefícios em termos de sobrevida global em pacientes idosos. Não foi evidenciado ganho em sobrevida global com fluoropirimidina e oxaliplatina em pacientes com mais de 70 anos em dois estudos retrospectivos (YOTHERS et al. 2011). Da mesma forma, uma análise retrospectiva de estudos randomizados em cenário adjuvante, envolvendo cerca de 14.500 pacientes, não demonstrou ganho em sobrevida para a população com mais de 70 anos exposta a esta associação (MCCLEARY et al. 2013). Considerando estes dados, o uso de fluoropirimidina associado a oxaliplatina tornou-se o tratamento padrão para adenocarcinoma de cólon de estágio III em pacientes não idosos (SCHMOLL et al. 2014).

1.2 Doença Metastática

O tratamento sistêmico com agentes citotóxicos associados a anticorpos monoclonais tem sido o tratamento padrão para o câncer de cólon metastático irresssecável (CERVANTES et al. 2023), mesmo em pacientes assintomáticos (NORDIC GASTROINTESTINAL TUMOR ADJUVANT THERAPY GROUP 1992). Inicialmente o fluorouracil associado ao ácido folínico demonstrou ser um agente ativo quando comparado com melhor cuidado clínico (SCHEITHAUER et al. 1993) e desde então, tem sido o agente mais utilizado para tratamento de câncer colorretal metastático, seja de forma isolada ou em associação com outro fármaco (GROTHEY 2009). Assim como na doença localizada, foram avaliadas diferentes formas de administração do fluorouracil, que apresentaram resultados semelhantes nos desfechos de

sobrevida global, com perfil de toxicidade diferente (BUROKER et al. 1994; GRAMONT et al. 1997; JAGER et al. 1996).

Um estudo de vida real que avaliou a prescrição de quimioterapia de primeira linha em pacientes com câncer colorretal avançado nos Estados Unidos evidenciou que fluorouracil associado a oxaliplatina foi usado em 71% dos casos em primeira linha (ABRAMS et al. 2014). A associação de fluorouracil infusional com oxaliplatina com administração quinzenal demonstrou ganho em sobrevida livre de progressão (mediana 9 x 6,2 meses) e taxa de resposta (50 x 22 %) quando comparado com fluorouracil isolado em estudo fase III que avaliou tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático (A. DE GRAMONT 2000). Estes resultados são respaldados por outros estudos fase III que avaliaram doublet de fluorouracil com oxaliplatina na primeira linha do câncer de cólon metastático, com ganhos em sobrevida livre de progressão e taxa de resposta. Estes ganhos não foram traduzidos em aumento em sobrevida global, o que pode ser atribuído ao cruzamento de braços (CUNNINGHAM et al. 2009; GIACCHETTI et al. 2000; HOSPERS et al. 2006). Dois estudos de fase III compararam fluorouracil com irinotecano versus fluorouracil e ácido folínico em primeira linha com ganhos em desfechos de sobrevida global e taxa resposta (DOUILLARD 2000; SALTZ et al. 2000). Tratamentos baseados em irinotecano foram comparados com tratamentos baseados em oxaliplatina em meta-análise que avaliou 19 estudos de tratamento em primeira linha de câncer de cólon. Os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta foram semelhantes, porém perfil de toxicidade diferentes (KAWAI et al. 2021).

Um estudo de fase III avaliou o sequenciamento de fluorouracil infusional com oxaliplatina (FOLFOX) *versus* fluorouracil infusional com irinotecano (FOLFIRI), na tentativa de estabelecer um padrão para primeira linha. Os pacientes foram alocados em dois braços com os tratamentos alternando em primeira e segunda linha. Ambos os braços apresentaram resultados semelhantes com sobrevida global em torno de 20-21 meses, porém com perfil de toxicidade discrepante (TOURNIGAND et al. 2004). Fica evidente que qualquer um dos esquemas é adequado em primeira linha e o perfil de toxicidade pode ser determinante na escolha no tratamento.

Avaliação do *triplet* de fluorouracil infusional com *doublets* baseados em oxaliplatina e irinotecano (FOLFOXIRI) demonstrou benefício de sobrevida global quando comparado com de oxaliplatina ou irinotecano combinados a fluorouracil. O estudo de fase III GONO, randomizou 244 pacientes em dois braços FOLFOXIRI x FOLFIRI, com melhora em sobrevida

global (mediana 22,6 x 16,7 meses), sobrevida livre de progressão (mediana 9,8 x 6,9 meses) e taxa de resposta (66% x 41%). A ressalva é que o *triplet* possui toxicidade significativamente maior, devendo ser reservado para pacientes com excelentes condições clínicas (FALCONE et al. 2007).

O uso de agentes baseados em anticorpos monoclonais trouxe benefícios adicionais no tratamento do câncer de cólon metastático. Os agentes anti- *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) como o bevacizumab, ramacicumabe ou aflibercept possuem respaldo de inúmeros ensaios clínicos em associação com os tradicionais regimes quimioterápicos (FOLFOX, FOLFIRI, FOLOXIRI), seja em primeira ou segunda linha (CREMOLINI et al. 2015, 2020; HEGEWISCH-BECKER et al. 2015; LOUPAKIS et al. 2014; TEBBUTT et al. 2010; VAN CUTSEM et al. 2012; VENOOK et al. 2017). Da mesma forma, o cetuximabe e panitumumabe, anticorpos monoclonais anti- *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) incrementaram ganhos quando combinados FOLFOX e FOLFIRI no tratamento de primeira linha em pacientes sem mutação do RAS, e em tumores distais a flexura esplênica (CUTSEM 2009; DOUILLARD et al. 2010).

A imunoterapia tornou-se um novo marco para tratamento do câncer de cólon metastático. O estudo fase III *Keynote- 177* avaliou 307 pacientes com tumores com instabilidade microssatélite ou deficiência das enzimas de reparo do DNA. O pembrolizumabe, um imunoterápico anti- PD1, foi comparado com os tradicionais regimes de quimioterapia em primeira linha. Os resultados foram animadores com mediana de sobrevida global de 77 meses no braço do pembrolizumabe versus 36,7 meses no braço controle (ANDRÉ et al. 2025).

A capecitabina demonstrou ser uma alternativa oral ao fluorouracil. A capecitabina, como monoterapia em pacientes metastáticos, foi comparada ao fluorouracil em estudo fase III, demonstrando ser não-inferior em sobrevida livre de progressão e sobrevida global, porém com perfil de administração mais conveniente por sua apresentação oral (HOFF et al. 2001; VAN CUTSEM et al. 2001).

Assim como no fluorouracil, a associação de capecitabina a diversos outros agentes quimioterápicos foi avaliada em estudos fase III e demonstrou ganhos em sobrevida, inclusive quando combinada com agentes monoclonais (AGUADO et al. 2014; CARRATO et al. 2008; CASSIDY et al. 2008; COMELLA et al. 2009; DÍAZ-RUBIO et al. 2007; DUCREUX et al. 2011; HOFF et al. 2001; KIENLE et al. 2019; PORSCHE et al. 2007; VAN CUTSEM et al. 2001). Um estudo randomizado com 634 pacientes comprovou que CAPOX é não inferior a FOLFOX ao avaliar sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta (CASSIDY et al. 2008). Este

mesmo estudo foi modificado para um desenho fatorial e avaliou 1401 pacientes descrevendo ganho de 1,4 meses em mediana de sobrevida livre de progressão com adição de bevacizumab a CAPOX em tratamento de primeira linha(SALTZ et al. 2023). A associação de CAPOX a cetuximabe, foi analisado por um estudo fase III randomizado que avaliou 1603 pacientes. Não foi evidenciado ganho de sobrevida livre de progressão ou sobrevida global, com aumento de toxicidade cutânea e gastrointestinal (diarreia)(MAUGHAN et al. 2011). A associação da capecitabina com irinotecano também demonstrou toxicidade gastrointestinal significativa e desfechos piores que FOLFIRI quando foi comparado em estudo fase III, o BICC-C(FUCHS et al. 2007). Portanto, a adição de cetuximabe ao CAPOX ou CAPIRI isolado não são recomendados para pacientes com câncer de cólon metastático (CERVANTES et al. 2023), devido a toxicidades impeditivas. Desta forma, o perfil de toxicidade é um fator determinante na escolha do tratamento do câncer de cólon.

1.2 Toxicidade

A despeito do benefício observado, a quimioterapia adjuvante com fluoropirimidina e oxaliplatina leva a toxicidade significativa (ANDRÉ et al. 2009). Entre as toxicidades mais relatadas se destaca a diarreia (HALLER et al. 2005, 2011) Diarreia pode ser definida por alteração no ritmo intestinal com aumento no conteúdo de água e consequente volume das fezes e/ou aumento na frequência de dejeções(GUERRANT et al. 2001). Algumas publicações chegam a descrever uma incidência de até 92% de diarreia de qualquer grau na população que fez uso de CAPOX adjuvante (GROTHEY et al. 2018), como ilustrado na Tabela 1. Em outro estudo, com 1.864 pacientes, dentre os 938 pacientes que receberam CAPOX, 60% tiveram algum grau de diarreia e 19% dos pacientes cursaram com diarreia de graus 3 ou 4. É interessante ressaltar que os pacientes com mais de 65 anos tiveram uma taxa maior de diarreia de grau 3 ou 4 quando comparados com os pacientes mais jovens (23 x 17%) (SCHMOLL et al. 2007a). Em 2018, foi publicada uma análise conjunta de dados individuais de seis estudos de fase III, o *International Duration Evaluation of Adjuvant* (IDEA), no qual foi avaliada a redução do tempo de tratamento adjuvante, objetivando principalmente diminuição de toxicidades. Os resultados favoreceram o uso de CAPOX por 3 meses para os pacientes com estágio T1-3N1, por apresentar resultados não-inferiores ao FOLFOX/CAPOX por 6 meses, em sobrevida livre de doença e menor toxicidade, principalmente com menores

taxas de neuropatia periférica, e com melhor comodidade de posologia e menor duração de tratamento. A incidência de diarreia de grau 3 ou 4 com regime CAPOX em três meses foi de 7,4% na população geral do estudo IDEA (GROTHEY et al. 2018). Para quem recebeu CAPOX ou FOLFOX por 6 meses, essas taxas foram de 8,8% e 7,2%, respectivamente, provavelmente porque muitos pacientes reduziram a dose intensidade (descontinuação ou redução de dose de oxaliplatina) após 3 meses de tratamento.

Em estudos com pacientes metastáticos, a incidência de diarreia também é significativa, principalmente na vigência do regime CAPOX. Na análise de segurança do estudo TREE-1, foi evidenciada uma incidência de diarreia de grau 3 ou 4 de 31% para os esquemas CAPOX e FOLFOX e de 26% para bFOL. Neste mesmo estudo, um paciente foi a óbito devido a desidratação relacionada a diarreia causada pelo regime CAPOX. (HOCHSTER et al. 2008a). Em outro estudo multicêntrico randomizado, o CAPOX foi comparado ao FOLFOX, promovendo mais diarreia de grau 3 ou 4 (20% x 11%). A toxicidade neurosensorial e diarreia foram os eventos adversos mais relacionados a interrupção de tratamento neste estudo (CASSIDY et al. 2008c). A redução de dose da quimioterapia por diarreia ocorreu em 32% dos pacientes que usaram CAPOX em estudo prospectivo europeu que randomizou 474 pacientes com câncer de cólon metastático (PORSCHEN et al. 2007b). A Tabela 1 ilustra a incidência de diarreia em pacientes submetidos a quimioterapia CAPOX, tanto no cenário metastático como na adjuvância.

Tabela 1- Taxas de incidência de diarreia em pacientes que fizeram uso de CAPOX

Estudo	Modalidade	N	Diarreia		
			Qualquer grau	Grau 3/4	Grau 5
Hochster <i>et al.</i> , 2008	Paliativo	48	NR	31%	2%
Cassidy <i>et al.</i> , 2008	Paliativo	655	NR	20%	NR
Díaz-Rubio <i>et al.</i> , 2007	Paliativo	171	50%	14%	0
Porschen <i>et al.</i> , 2007	Paliativo	241	NR	15%	NR
Rothenberg <i>et al.</i> , 2008	Paliativo	311	57%	20%	0
Ducreux <i>et al.</i> , 2011	Paliativo	155	61%	14%	NR
Comella <i>et al.</i> , 2009	Paliativo	158	36%	13%	0,6%
Grothey <i>et al.</i> , 2018	Adjuvante	2554	92%*	7%*	NR

Grothey <i>et al.</i> , 2018	Adjuvante	2517	91%**	8,8%**	NR
Schmoll <i>et al.</i> , 2007	Adjuvante	938	60%	19%	0

Fonte: Autoria própria

Legenda: NR- Não relatado

* CAPOX administrado por 3 meses; ** por 6 meses

Diferentemente de diarreia, enterocolite é uma toxicidade gastrointestinal na qual a diarreia é associada ao espessamento de alças intestinais documentado por exame de imagem ou endoscopia e associada a febre e dor abdominal de forte intensidade. Porém, ela tem sido muito pouco reportada na literatura de câncer colorretal. Em uma análise retrospectiva realizada com os dados do estudo NSABP C-07, observou-se risco maior de enterocolite grau ≥ 3 no grupo da associação de fluorouracil *bolus* e oxaliplatina quando comparado a fluorouracil isolado (5,5 x 3,0%), resultando em maior taxa de uso de antibióticos, internamento e interrupção da quimioterapia. Também foi observado uma incidência maior de enterocolite (6,7 x 2,9%) em pacientes com idade maior que 60 anos (KUEBLER *et al.* 2007). Um estudo retrospectivo realizado no A.C Camargo Cancer Center avaliou fatores clínicos relacionados a enterocolite grau ≥ 3 em pacientes que fizeram o uso de CAPOX adjuvante por 3 meses. Foram analisados 61 pacientes, sendo observada uma taxa de diarreia de grau ≥ 3 de 16% e necessidade de internamento em 14% dos pacientes. O principal motivo de internamento foi enterocolite grau ≥ 3 , correspondendo a 88% dos casos. Idade maior que 70 anos (*Odds Ratio* [OR] 9,6; 95% CI 1,81–50,6; $p = 0,008$), cirurgia primária de cólon direito (OR 16,8; 95% CI 2,88–98,8; $p = 0,002$) e uso de bloqueador de angiotensina II (BRA) (OR 8,14; 95% CI 1,64–40,3; $p = 0,010$) foram associados a enterocolite grau ≥ 3 . Entre os pacientes que internaram, 62% estavam em uso de BRA. (FELISMINO *et al.* 2020).

O mecanismo patofisiológico associado ao maior risco de diarreia em pacientes com uso de BRA ainda é incerto, porém pode ser explicado pela redução da transdução de sinal do Fator de Crescimento Transformador β (TGF- β) (DIOP-FRIMPONG *et al.* 2011; WENZEL e DATZ 2019). Esta substância tem papel crucial na modulação da resposta imune da mucosa intestinal (KONKEL e CHEN 2011), sendo que a desregulação desse equilíbrio é associada ao surgimento de doença inflamatória intestinal (HAHM *et al.* 2001). É documentada na literatura a associação entre BRA e enteropatia, como por exemplo, diarreia, sendo este efeito

mais comumente observado com o uso do olmesartan (DONG et al. 2018a; HERMAN et al. 2015; MARTHEY et al. 2014).

Além do uso da própria quimioterapia, os pacientes com câncer de cólon possuem vários fatores que podem levar a diarreia ou enterocolite ou aumentar seu risco, como: ileostomia (OLMI et al. 2020; ROWE e SCHILLER 2020), idade avançada, baixo performance status e uso frequente de certos medicamentos (FELISMINO et al. 2020; KUEBLER et al. 2007) como inibidores de bomba de prótons (IBP) que alteram a microbiota intestinal e favorecem quadros infecciosos, principalmente pelo *Clostridium Difficile* (VAEZI et al. 2017a).

2 JUSTIFICATIVA

O regime CAPOX é amplamente utilizado no cenário de doença avançada por apresentar eficácia comprovada e forma de administração mais cômoda para o paciente. Além disso, o uso do CAPOX tem aumentado em pacientes com doença localizada, com intuito adjuvante, após a publicação do estudo IDEA. Desta forma, é essencial avaliar os fatores que podem determinar mudança de desfechos clínicos em pacientes que fazem uso deste regime. Neste contexto, fatores que levam a diarreia ou enterocolite grau ≥ 3 devem ser estudados, dada a incidência considerável durante o tratamento e o risco de aumentar desfechos negativos.

Diante dos dados apresentados, nossa hipótese foi de que o uso de BRA concomitante a CAPOX aumenta o risco de diarreia ou enterocolite grau ≥ 3 relacionadas a quimioterapia. Considerando que uma porcentagem considerável da população com câncer de cólon é idosa e faz uso de BRA, caso fosse confirmada nossa hipótese, a simples substituição desta medicação poderia evitar desfechos adversos graves.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Conhecer a frequência de enterocolite ou diarreia grau ≥ 3 relacionadas ao esquema de quimioterapia CAPOX em pacientes com câncer colorretal, e associação entre este regime de quimioterapia e o uso concomitante de BRA.

3.2 Específicos

- Avaliar incidência de enterocolite ou diarreia grau ≥ 3 consideradas relacionadas a quimioterapia;
- Avaliar se o uso de BRA aumenta a incidência de enterocolite ou diarreia grau ≥ 3 consideradas relacionadas a quimioterapia, independentemente de outros fatores de risco;
- Avaliar outros potenciais fatores de risco para diarreia ou enterocolite grau ≥ 3 relacionadas a quimioterapia.

4 MÉTODOS

Este é um estudo de coorte retrospectivo, analítico e multicêntrico, que tem como objetivo avaliar os fatores determinantes de enterocolite ou diarreia grave relacionadas a quimioterapia (graus 3 ou mais) em pacientes em tratamento com CAPOX.

Foram avaliados os registros em prontuário médico de pacientes elegíveis e consecutivos das instituições participantes (AC Camargo Cancer Center, São Paulo; Clínica de Assistência Multidisciplinar em Oncologia, Bahia; Hospital Oswaldo Cruz, São Paulo; Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre; Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires) atendidos entre abril de 2010 e janeiro de 2023.

4.1 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos no estudo pacientes com idade maior que 18 anos, diagnóstico de adenocarcinoma de cólon ou reto de qualquer estágio clínico que receberam ao menos um dia (ambas drogas) do regime CAPOX.

Foram excluídos pacientes com câncer de reto médio/baixo (tratados com radioterapia) que receberam radioterapia concomitante ao CAPOX.

As variáveis de coleta foram:

- Dados clínicos pré-tratamento: sexo, peso, altura, IMC antes do início do CAPOX, data de nascimento, data de início do CAPOX, data do último ciclo de CAPOX, ECOG antes do início do CAPOX (0 e 1 x 2 ou mais), estágio clínico ou patológico, tipo e data de cirurgia para tratamento do câncer (colectomia esquerda, colectomia direita, hemicolectomia direita, colectomia direita estendida, transversectomia, hemicolectomia esquerda, retossigmoidectomia, ressecção anterior de reto, amputação abdomino perineal de reto), ostomia (sim ou não; se durante o uso de CAPOX), lateralidade (cólon esquerdo x cólon direito [até ângulo esplênico]), se historia de doença inflamatória intestinal, índice de Comorbidade de Charlson ajustado para idade (1 ponto atribuído para insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, doença cerebrovascular, demência, doença vascular periférica, doença do tecido conjuntivo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença hepática leve, úlcera ou diabetes mellitus sem danos ao órgão-alvo; 2 pontos para doença renal crônica

moderada a grave, hemiplegia, tumor sólido não metastático, diabetes com lesão de órgão-alvo, linfoma ou leucemia; 3 pontos para doença hepática moderada a grave e 6 pontos para síndrome de imunodeficiência adquirida e tumores sólidos metastáticos, 1 ponto adicionado para cada década acima de 40 anos de idade) (CHARLSON et al. 1994), intenção do tratamento (adjuvante x paliativo), deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (se foi investigado), número e sítios metastáticos acometidos, linha de tratamento do CAPOX paliativo, radioterapia pélvica prévia (se pós CAPOX, será critério de exclusão), clearance estimado de creatinina (clearance de creatinina > 60ml/min x clearance estimado < 60ml/min), uso medicamentos regulares (ao menos 3x/semana ou conforme descrito no prontuário) durante a quimioterapia CAPOX (BRA [losartana, candesartana, eprosartana, irbesatana, telmisartan, valsartana e olmesartana], inibidor de conversão da angiotensina [benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril] inibidor da bomba de prótons [omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, dexlansoprazol e pantoprazol], loperamida).

- Dados de toxicidades: número de ciclos realizados, toxicidades relacionadas a CAPOX de graus 3 ou mais (neutropenia, plaquetopenia, anemia, náuseas, vômitos, diarreia/enterocolite, neuropatia), internamento por toxicidade, interrupção de tratamento por toxicidade, redução de dose por toxicidade, óbito por toxicidade, ciclo (data) que ocorreu (se ocorreu) enterocolite ou diarreia grau ≥ 3 relacionadas a quimioterapia, diarreia ou enterocolite infecciosa secundária, internamento em unidade de terapia intensiva, desfecho (alta hospitalar ou óbito).

4.2 Desfechos

O desfecho primário foi enterocolite ou diarreia grau ≥ 3 relacionados a quimioterapia que tenha ocorrido desde o início (D1) até 30 dias após último ciclo de CAPOX (sem radioterapia concomitante), considerados relacionados ao CAPOX. Diarreia foi definida pelo *Common Toxicity Criteria – Adverse Events* versão 5.0, onde diarreia de grau 3 foi determinada quando houve 07 (sete) ou mais episódios de evacuação ao dia ou aumento significativo de líquidos pela ostomia, necessitando hospitalização (ida ao Pronto Socorro seguida ou não de internação) e grau 4, quando o quadro sugeriu risco de vida (exemplo, admissão em Unidade de Terapia Intensiva). Grau 5: óbito. Enterocolite grave (grau 3 a 5) foi definida por diarreia

grau ≥ 3 e febre, dor abdominal severa, íleo paralítico e/ou sinais de peritonite, levando a internamento com uso de antibiótico; foi também considerada enterocolite quando houve documentação de espessamento de alça intestinal em exame de imagem, obstrução ou distensão abdominal. Sempre que possível, os exames de imagem do paciente internado por quadro de diarreia foram avaliados para presença de sinais de enterocolite. Cada caso, portanto, foi classificado como com diarreia com ou sem enterocolite relacionada a CAPOX.

O desfecho secundário avaliou se a presença de fatores listados como confundidores e outros fatores de risco, em especial o uso de BRA, inibidores da conversão de angiotensina e inibidores de bomba de prótons, influenciaram na incidência de diarreia ou enterocolite grau ≥ 3 consideradas como relacionadas a quimioterapia em até 30 dias após o último ciclo de CAPOX.

4.3 Análise Estatística

Estatística descritiva foi usada para resumir e reportar números absolutos, frequências e variáveis quantitativas, com respectivas medidas de dispersão.

Um modelo de análise de regressão logística foi utilizado para avaliar associação entre o uso de BRA e a ocorrência de enterocolite ou diarreia grave (graus 3 a 5) em pacientes que utilizaram CAPOX. Outros possíveis fatores de risco que resultaram em um $p < 0,2$ na análise univariada foram avaliados através da análise multivariada. Foram considerados como possíveis fatores de risco: ECOG pré tratamento, presença de ileostomia durante o CAPOX, lateralidade (reto *versus* cólon esquerdo *versus* cólon direito), idade (até 65 anos *versus* 65 ou mais anos), clearance estimado de creatinina (maior que 60ml/min *versus* igual ou menor), uso de BRA durante CAPOX, uso de inibidores de conversão de angiotensina, uso de inibidores de bomba de prótons, número de ciclos de CAPOX, índice de comorbidade de Charlson ajustado para idade, instituição participante, uso de loperamida pré quadro de enterocolite ou diarreia grave, uso de antibióticos dentro de 30 dias do início da enterocolite ou diarreia grave; intuito do tratamento (paliativo *versus* adjuvante/neoadjuvante) foram avaliados por meio de uma regressão logística múltipla utilizados para ajustar a associação principal. O nível de significância estabelecido para este trabalho foi de 5% na análise multivariada e de 20% na análise univariada. Uso de BRA foi incluído na análise multivariada, independente do valor de significância estatística resultante na análise univariada.

A incidência de diarreia/enterocolite $\geq$ G3 tem grande variação entre as publicações como ilustrado na Tabela 1, porém sempre relevante. Uma coorte retrospectiva institucional demonstrou uma incidência de 13% de diarreia/enterocolite $\geq$ G3 (FELISMINO et al. 2020). Desta forma, o cálculo amostral indicou a necessidade de 355 prontuários, considerando o intervalo de confiança de 95% com 13% de eventos e margem de erro de 3,5%. Estimando-se 20% de perdas, foram necessários levantar 426 prontuários médicos durante o estudo.

4.4 Aspectos Éticos

Este projeto foi realizado conforme as normas estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e suas complementares do Ministério da Saúde. O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética e Pesquisa de todos os centros participantes. Os dados coletados são de uso exclusivo dos pesquisadores e utilizados apenas para realização da pesquisa e confecção de publicações que dela sejam originados.

A dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi solicitada ao Comitê de Ética e Pesquisa porque neste estudo retrospectivo e analítico, tratamos os dados de participantes com máximo cuidado para preservar confidencialidade e a maioria dos pacientes já haviam falecido. Ainda que exista um risco mínimo de perda de confidencialidade, os investigadores se comprometeram a tomar todos os cuidados possíveis para preservar a anonimidade dos participantes. Para isso, os dados foram inseridos na plataforma RedCap para que todas as análises sejam anonimizadas, e os dados, apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação do participante. O banco de dados RedCap é protegido por senha e será utilizado somente pelos investigadores deste estudo.

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 RESULTADOS

5.1.1 Estatística descritiva

Foram revisados 362 prontuários de cinco centros de oncologia distribuídos conforme Tabela 2.

Tabela 2- Distribuição dos pacientes por centro

Centro	n (%)
A.C. Camargo	197 (54%)
Clínica AMO	107 (30%)
Moinhos de Vento	14 (4%)
Instituto Alexander Fleming	30 (8%)
Hospital Oswaldo Cruz	14 (4%)

Fonte: Autoria própria

A amostra foi equilibrada quanto ao número de pacientes do sexo masculino/feminino, com uma leve superioridade numérica para sexo feminino (n=183; 50,5%). A mediana de idade foi de 61 anos. A idade dos participantes variou entre 28 e 87 anos. Duzentos e trinta e oito pacientes, o que corresponde a 66% da amostra possuía menos de 65 anos. A maior parte dos pacientes encontrava-se no estágio III (n= 75,4%), sendo que 20,9% (76) eram metastáticos e apenas 4 % eram classificados com EC II. Com relação a lateralidade, 75% (n=272) dos pacientes possuíam tumor de cólon esquerdo. Vinte por cento da amostra era ostomizada; 41 (11%) pacientes possuíam colostomia e 30 (9%) pacientes ileostomia.

Os pacientes eram majoritariamente classificados como ECOG 0 (276 pacientes, 79%) e ECOG 1 (66 pacientes, 19%). Trezentos e quarenta e oito pacientes realizaram cirurgia, sendo retossigmoidectomia a mais frequente 49% (178), seguida de colectomia direita 21% (76) e colectomia esquerda 11% (41). A maior parte dos pacientes realizou até 4 ciclos de quimioterapia 65% (236); 32% (119) dos pacientes realizaram entre 5 e 8 ciclos de CAPOX. Apenas 2% dos pacientes realizaram mais de oito ciclos de quimioterapia.

Com relação as comorbidades, 53% dos pacientes tinham o índice de comorbidades de Charlson ajustado para idade menor que 5. Vinte e seis pacientes (7%) possuíam um clearance de creatinina menor que 60ml/min.

Apenas 30 pacientes da amostra foram testados para deficiência de DPD, sendo apenas 1 resultado positivo.

Os principais dados da amostra estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3- Características dos pacientes e principais toxicidades $\geq$ Grau 3

Estatística Descritiva	Nº (%)
Mediana de idade (intervalo) - anos	61 (28-87)
Sexo – nº (%)	
Feminino	183 (50,5)
Masculino	179 (49,5)
ECOG - nº. (%)	
0	290 (80)
1	66 (18)
2	6 (2)
Estágio - nº. (%)	
II	13 (4)
III	273 (75)
IV	76 (21)
Lateralidade- nº. (%)	
Cólon esquerdo	272 (75)
Cólon direito	86 (25)
Ostomia - nº. (%)	
Colostomia	31 (9)
Ileostomia	44 (11)

Número de ciclos realizados - nº (%)	
<5	236 (65)
05-8	119 (32)
>8	7 (2)
Medicações nº. (%)	
Bloqueador de receptor de angiotensina	89 (25)
Inibidor da conversão de angiotensina	39 (8)
Inibidor da bomba de prótons	60 (17)
Toxicidade ≥ 3 - nº (%)	
Diarreia	51 (14)
Enterocolite	28 (8)
Neuropatia	35 (10)
Ciclo de diarreia/enterocolite ≥ 3	
1-3 ciclos	55 (90)
>4 ciclos	6 (10)

Fonte: Autoria própria

No tocante ao uso de bloqueadores de receptor de angiotensina, 25% da amostra tinha registro de utilização. Losartana foi a medicação mais usada desta classe (58 pacientes, 16% do total da amostra). Também foi observado o uso de: valsartana (14 pacientes, 4% da amostra), olmesartana (11 pacientes, 3% da amostra), telmisartana (3 pacientes, 0,8% da amostra) e candesartana (3 pacientes, 0,8% da amostra).

O uso de inibidor da conversão de angiotensina foi registrado em 30 pacientes, correspondendo a 8% da amostra. O enalapril foi o medicamento desta classe mais utilizado, com registro de uso em 23 pacientes (6,3%).

O uso de inibidor de bomba de prótons esteve registrado em 17% dos prontuários (60 pacientes). Omeprazol foi o medicamento desta classe mais utilizado (35 pacientes, 10% da amostra), seguido de pantoprazol (20 pacientes, 5% da amostra). O uso de loperamida foi referido em 32 (10%) pacientes.

Entre os pacientes da amostra, 35 pacientes fizeram uso de algum anticorpo monoclonal como bevacizumab ou cetuximab. Destes apenas quatro pacientes registraram diarreia/enterocolite graves.

Dezesseis por cento (61) dos pacientes apresentaram diarreia/enterocolite $\geq$ G3. Quatorze por cento (51%) pacientes apresentaram diarreia $\geq$ G3 e 8% (28) cursaram com enterocolite $\geq$ G3. Dezoito pacientes (5%) foram admitidos em unidade terapia intensiva por toxicidade relacionada ao CAPOX, sendo que destes 15 cursavam com diarreia/enterocolite $\geq$ G3. A grande maioria dos pacientes (74%) que apresentaram diarreia, esta se iniciou no primeiro ou segundo ciclo. A maioria dos pacientes que foram admitidos em unidade de terapia intensiva possuíam 65 anos ou mais (14 pacientes, 77%). Seis pacientes (1,6%) faleceram por diarreia/enterocolite $\geq$ G3, quatros destes encontravam-se em uso de CAPOX e possuíam 65 anos ou mais.

Neuropatia G $\geq$ 3 foi registrada em 10% dos pacientes; neutropenia G $\geq$ 3 em 4% dos pacientes e plaquetopenia G $\geq$ 3 em 5% dos pacientes.

5.1.2 Análise Univariada

Na análise univariada (Tabela 4), seis fatores foram significantes: idade $\geq$ 65 anos [OR 2,99; (95% IC, 1,72 a 5,23); $P < 0,001$], tumores do cólon direito [OR 1,55; (95% IC, 0,83 a 2,73); $P = 0,17$], uso de BRAs e iECA [OR 1,44; (95% IC, 0,82 a 1,68); $P = 0,2$], índice de comorbidades de Charlson ajustado para idade [OR 1,1; (95% IC, 0,99 a 1,22); $P = 0,06$], clearance de creatinina < 60 ml/min [OR 6,1; (95% IC, 2,72 a 13,83); $P < 0,001$] e centro [OR 1,3; (95% IC, 0,94 a 1,40); $P < 0,19$].

Tabela 4- Análise Univariada dos fatores de risco para diarreia/enterocolite graves

Variável		Odds		
		Ratio	p	95% IC
Idade	≥ 65	2,99	$< 0,001$	1,72 a 5,23
	< 65	1		
Ostomia	Sim	0,71	0,77	0,39 a 1,57

	Não			
Lateralidade	Cólon Direito	1,5	0,17	0,83 a 2,73
	Cólon Esquerdo	1		
Tratamento	Adjuvante	1	0,66	0,44 a 1,68
	Paliativo	0,88		
Uso BRA/iECA	Sim	1,44	0,2	0,82 a 2,51
	Não	1		
Uso IBP	Sim	0,98	0,96	0,48 a 2,0
	Não	1		
ECOG	0	1	0,45	0,67 a 2,51
	1	1,29		
ICC-AI		1,1	0,06	0,99 a 1,22
Centro		1,3	0,19	0,94 a 1,40
	Clínica AMO	1		-
	Moinhos de Vento	1,53	0,42	0,53 a 4,37
	A.C. Camargo	1,02	0,97	0,20 a 5,02
	Inst. Alexander			
	Fleming	1,37	0,34	0,71 a 2,64
	Hospital Oswaldo			
	Cruz	3,4	0,05	1,0 a 11,56
CrCl	<60ml/min	6,1	<0,001	2,72 a 13,83
	≥60ml/min	1		

Legenda: BRA- Bloqueador de receptor de angiotensina / iECA- Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina / IBP- Inibidor da bomba de prótons /ICC- AI: Índice de Comorbidade de Charlson ajustado para idade/ CrCl-Clearance de creatinina estimado

5.1.3 Análise multivariada

Na análise multivariada (Tabela 5), idade ≥ 65 (OR 2,71; (95% IC, 1,38 a 5,33); $P < 0,001$) e clearance de creatinina < 60 ml/min [OR 5,47; (95% IC, 2,25 a 13,2); $P < 0,001$] foram fatores significativos para diarreia/enterocolite $G \geq 3$. O uso de BRA/iECA não foi significativo [OR 1,13; (95% IC, 0,67 a 2,43); $P = 0,68$].

Tabela 5- Análise Multivariada para diarreia/enterocolite graves

Variável	Odds Ratio	p	95% Intervalo de Confiança
≥ 65 anos	2,71	$< 0,001$	1,38 – 5,33
Tumor de cólon direito	1,27	0,46	0,67- 2,43
Uso de BRA/ iECA	1,13	0,69	0,60 – 2,11
ICC- AI	0,96	0,55	0,83 – 1,09
Centro	1,23	0,06	0,10 – 1,54
CrCl < 60 ml/min	5,47	$< 0,001$	2,25 – 13,2

Fonte: Autoria própria

Legenda: BRA- Bloqueador de receptor de angiotensina / iECA- Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina / Inibidor da bomba de prótons /ICC- AI: Índice de Comorbidade de Charlson ajustado para idade/ CrCl-Clearance de creatinina estimado

5.1.4 Análise Exploratória

Em análise exploratória observamos que os BRAs têm diferentes riscos para diarreia/enterocolite $\geq G3$. Foi observado um aumento do risco de diarreia grave em pacientes que usavam olmesartana concomitante ao CAPOX [OR 6,08; (95% IC 6,74 a 20,78); $P 0,004$]. As características clínicas destes pacientes eram similares a população geral do estudo em relação aos principais fatores confundidores: idade < 65 anos, (66%) ECOG 0 (66%), índice de Comorbidade de Charlson de 4-5 (67%) e tumor de cólon direito (55%). É interessante observar

que todos os pacientes que usaram olmesartana possuíam o clearance de creatinina $\geq$ 60ml/min.

Tabela 6- Pacientes em uso de bloqueadores do receptor de angiotensina com diarreia/enterocolite $G \geq 3$

Diarreia/ enterocolite ≥ 3	Losartana	Candesartana	Telmisartana	Valsartana	Olmesartana
Não	48	3	3	9	5
Sim	9 (15%)	0	0	4 (30%)	6 (55%)
Total	57	3	3	13	11

Fonte: Autoria própria

5.2 DISCUSSÃO

Este estudo foi desenhado para avaliar a toxicidade gastrointestinal em pacientes com câncer colorretal em uso de CAPOX. Observamos uma incidência de 16% de diarreia/enterocolite grave na amostra estudada, sendo que pacientes com idade igual ou superior a 65 anos ou com clearance de creatinina < 60ml/min apresentaram um maior risco a esta toxicidade. O uso de BRAs ou iECAs não foi um fator de risco independente para diarreia/enterocolite grave nesta coorte. A incidência de diarreia/enterocolite graves foi maior entre os pacientes que fizeram uso concomitante de olmesartana e CAPOX, quando comparado com outros BRAs.

Estudos prospectivos publicados previamente reportam uma incidência de diarreia $\geq$ G3 entre 7 e 33% nos pacientes tratados CAPOX (Tabela 1). Em nossa análise a incidência de diarreia $\geq$ G3 foi de 14%. O XELOXA trial avaliou 1.864 pacientes com câncer colorretal estágio III que usaram CAPOX e reportou uma incidência de diarreia grave de 19%. Pacientes com 65 anos ou mais tiveram proporcionalmente mais diarreia (23%) neste estudo (SCHMOLL et al. 2007). No cenário metastático, Cassidy descreveu uma incidência de 20% em pacientes que usaram CAPOX em primeira linha (CASSIDY et al. 2008). As taxas de diarreia do nosso estudo se aproximam mais da casuística dos estudos de adjuvância, uma vez que a maior parte dos pacientes da amostra (75%) foram expostos ao CAPOX em um cenário de adjuvância.

Por outro lado, enterocolite grave foi mais comum nesta coorte com incidência de 8% quando comparado com outros estudos que avaliaram oxaliplatina com fluoropirimidina (ROTHENBERG et al. 2008). O NSAPB 07, um estudo prospectivo, randomizado, avaliou fluorouracil em *bolus* e oxaliplatina, relatando uma incidência de 4% de enteropatia grave. (YOTHERS et al. 2011). Como já citado, o estudo conduzido por Felismino et al. avaliou pacientes em quimioterapia com CAPOX adjuvante e evidenciou uma taxa de 13% de enterocolite. Desconhecemos outros estudos que tenham avaliado enterocolite em pacientes com uso de CAPOX. Além disso, estes dados reforçam a necessidade de analisar fatores relacionados a enterocolite em estudos clínicos e de vida real.

Os dados do nosso estudo indicam que os pacientes devem ser monitorados de perto nos primeiros ciclos. A diarreia $\geq$ 3 se iniciou mais comumente no primeiro e segundo ciclo. Este dado está em consonância ao apresentado pelo estudo Xeloxa, no qual a mediana de

início da diarreia foi de 36 dias. Por outro lado, o IDEA não demonstrou diferença com relação ao estabelecimento da diarreia nos diferentes ciclos.

Na coorte avaliada, o principal motivo de internamento em unidade de terapia intensiva foi diarreia/enterocolite graves. Foram relatados 18 internamentos em UTI entre os pacientes estudados, 15 destes tiveram diagnóstico de diarreia/enterocolite graves. Todos os pacientes admitidos em UTI tinham 65 ou mais anos. A taxa de mortalidade encontrada foi de 2%, semelhantes aos dados relatados em estudos fase III que avaliaram pacientes metastáticos (HOCHSTER et al. 2008).

Disfunção renal moderada/grave é um critério de exclusão comum em ensaios clínicos, a despeito de ser uma comorbidade prevalente nestes pacientes (LAUNAY-VACHER et al. 2007). Em nossa coorte 8% dos pacientes tinham um clearance de creatinina $< 60\text{ml/min}$. A capecitabina e seus metabólitos são de excreção renal, o que pode justificar o aumento de toxicidade (WALKO e LINDLEY 2005). Um estudo prospectivo que avaliou 143 pacientes tratados com CAPOX também demonstrou que pacientes com clearance de creatinina $< 60\text{ml/min}$ apresentaram uma incidência aumentada de diarreia (CHEN et al. 2015).

No presente estudo houve uma associação fraca entre o índice de comorbidades de Charlson ajustado para idade e diarreia/enterocolite graves na análise univariada OR 1,1; (95% IC, 0,99 a 1,22); $P=0,06$ e não houve associação no modelo construído por análise multivariada OR 0,96; 95% IC 0,83 a 1,22); $P=0,55$; sugerindo que a associação cumulativa de comorbidades não exerce influência determinante sobre a toxicidade aguda induzida pelo CAPOX. Este achado diverge de parte da literatura, na qual o índice de comorbidades de Charlson ajustado para idade apresenta associação com desfechos adversos em oncologia, inclusive câncer colorretal, principalmente quando o escore está acima de 5 (DE OLIVEIRA BEZERRA et al. 2024, 2024; OUELLETTE et al. 2004; WU et al. 2015, 2015). O mecanismo fisiopatológico da diarreia/enterocolite causado pelo CAPOX é causado pelo efeito direto na mucosa gastrointestinal da capecitabina associada a neurotoxicidade autonômica e alterações de motilidade derivados do uso da oxaliplatina (LEE et al. 2014; STEIN et al. 2010). Considerando nosso estudo, esses efeitos parecem ser mais influenciados pela idade e função renal que modulam o metabolismo e farmacocinética da droga do que pelo conjunto de comorbidades crônicas consideradas no índice de comorbidades de Charlson ajustado para idade.

A diarreia é apontada como uma complicação do uso de IBPs. Este fenômeno pode estar associado a aumento de infecções bacterianas, como *Clostridium Difficile* (BENMASSAOU et al. 2016), ou outros mecanismos como colite microscópica e alteração do PH gástrico (VAEZI et al. 2017). A ESMO aponta os IBPs como um dos fatores associados a maior risco de diarreia infecciosa em pacientes com câncer colorretal, recomendando inclusive questionar seu uso quando existe diarreia importante (BOSSI et al. 2018). Um estudo multicêntrico, retrospectivo, analisou 447 pacientes submetidos ao uso de fluoropirimidinas, associado a radioterapia neoadjuvante para câncer de reto, sendo que destes 100 pacientes fizeram uso de CAPOX. O uso de concomitante de IBPs foi associado a maior incidência de diarreia grave (CESCA et al. 2023). Foi registrado o uso de IBPs concomitantes ao CAPOX em 17% da amostra (60 pacientes). No entanto, em nossa amostra não houve associação do uso desta classe de medicação com diarreia/enterocolite grave OR 0,98; (95% IC, 0,48 a 2,0); P= 0,96. Existem outros dados na literatura semelhantes. Uma meta-análise avaliou a interação entre capecitabina e IBPs em 17 estudos. A diarreia foi um desfecho secundário neste estudo e não houve associação entre uso concomitante de IBPs com capecitabina e diarreia (MOHYELDEEN e ARAFAT 2025). Embora os IBPs possam, em teoria, contribuir para diarreia ao alterar a microbiota intestinal, reduzir a barreira ácido-gástrica ou favorecer quadros infecciosos (BENMASSAOU et al. 2016); tais mecanismos provavelmente não exercem influência suficiente para potencializar a já elevada toxicidade intestinal atribuída ao CAPOX.

A lateralidade não é apenas uma questão anatômica do câncer de cólon. Tumores de cólon direito possuem características embriológicas, microbiológicas, moleculares e clínicas distintas. A maior parte dos pacientes da amostra possuía tumores do cólon esquerdo (75%). Na análise univariada, tumores do lado direito foram associados a diarreia e enterocolite graves OR 1,55; (95% IC, 0,83 a 2,73); P= 0,17. No entanto, não houve associação na análise multivariada OR 1,27; (95% IC, 0,67 a 2,43); P= 0,146. Em um cenário adjuvante, Felismino et al. demonstrou em estudo retrospectivo com 61 pacientes que tumores de cólon direito após cirurgia apresentaram mais enterocolite grave associada ao uso de CAPOX. Essa diferença pode ser atribuída à perda da válvula ileocecal, à redução da superfície absorptiva ileal, má absorção de ácidos biliares e ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado; mecanismos presentes nas ressecções direitas (LARSEN et al. 2023). Não há dados na literatura que

avaliaram a lateralidade dos tumores de cólon de forma isolada. Desta forma, são necessários estudos mais robustos para alguma inferência mais definitiva.

Em nossa amostra 20% dos pacientes eram ostomizados, dado semelhante aos demonstrados em estudos que avaliaram a incidência de ostomia em pacientes com câncer colorretal (LEMINI et al. 2021). A diarreia é uma complicação bem estabelecida nos pacientes em uso de ostomias, sendo o uso de quimioterapia concomitante um fator de risco para complicações. Um estudo retrospectivo que avaliou o impacto de ileostomia em pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia adjuvante e observou uma incidência de 21% de diarreia grau 3 e 4 (CALDERILLO-RUÍZ et al. 2023). Em nossa amostra, 14% dos pacientes com ostomia cursaram com diarreia grave, semelhante ao restante da população do estudo. O uso de ostomia não foi associado a diarreia/enterocolite grave em nossa amostra OR 0,71; (95% IC, 0,39 a 1,57); P= 0,77. Esse resultado contrasta com os resultados de um estudo retrospectivo australiano que observou risco aumentado de diarreia grave em pacientes que fizeram uso de quimioterapia adjuvante na presença de ileostomia OR 13.6 (95% CI: 1.2–150.9); p = 0.02. Outro estudo retrospectivo concluiu que o uso de ileostomia levou a uma maior incidência de eventos adversos graves acarretando uma redução de dose de oxaliplatina (YAGYU et al. 2025). As ostomias agregam vários fatores como hipersecreção intestinal, ausência de reservatório colônico e menor capacidade de absorção hídrica (NIGHTINGALE 2022) determinando uma maior vulnerabilidade a diarreia após exposição a agentes como quimioterapia. Apesar da relevância deste fenômeno, os estudos randomizados (Tabela 1) que avaliaram o uso de CAPOX em pacientes com câncer colorretal não relataram a dados referentes ao uso de ostomia na população estudada. Os resultados encontrados neste trabalho divergem de outros estudos retrospectivos, o que pode ser justificado por diferenças no manejo clínico ou outros fatores confundidores das amostras. De qualquer forma, é necessária uma maior vigilância no cuidado dos pacientes ostomizados que necessitem de quimioterapia como CAPOX.

Nosso grupo realizou um estudo unicêntrico, retrospectivo e observou que pacientes que usaram BRAs concomitante a CAPOX adjuvante apresentavam uma incidência aumentada de diarreia/enterocolite. Entretanto, este é um estudo multicêntrico, com uma amostra maior, e não foi observado que o uso de BRA/ IECAs são fatores de risco independente para diarreia/enterocolite graves. Interessantemente, a incidência de diarreia/enterocolite graves na população que fez uso de olmesartana foi de 55%. Este dado vai ao encontro de publicações

prévias nas quais incidência de diarreia é diferente entre os BRAs e IECAs, sendo mais comum entre os usuários de BRAs (DONG et al. 2018; GUION-FIRMIN J, TESSIER S 2022).

A patofisiologia da enteropatia associada a BRA/IECAs ainda não foi estabelecida. Estudos da síndrome *spru*-like induzida por BRA/IECAs sugerem que uma desregulação da via de sinalização do TGF- β pode levar a alteração da homeostase da mucosa, angioedema e ser o gatilho para início da diarreia. No entanto, estes estudos também demonstraram resultados conflitantes a cerca da incidência de diarreia entre as diferentes drogas (BASSON et al. 2015; MALFERTHEINER et al. 2018; WENZEL e DATZ 2019). Alguns autores sugerem que a diferença de afinidade entre os receptores de angiotensina (AT1 e AT2) pode explicar por que o olmesartana causa mais diarreia (SUN et al. 2012). O olmesartana apresenta maior afinidade ao AT1, permitindo que o angiotensinogênio se ligue preferencialmente ao AT2, cuja função na mucosa gastrointestinal pode induzir a apoptose celular. Este mecanismo justificaria inclusive porque a maioria dos casos de enteropatia associada a BRAs publicados está relacionado ao olmesartana (WENZEL e DATZ 2019b).

O uso do CAPOX exige atenção principalmente em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos e clearance de creatinina < 60ml/min. Para pacientes com câncer colorretal e indicação de receber tratamento com fluoropirimidina e oxaliplatina, se idosos e/ou com disfunção renal, sugerimos considerar o uso de FOLFOX ao invés de CAPOX. Ainda que não tenhamos observado maior risco de diarreia/enterocolite graves entre usuários de BRA/IECAs, recomendamos cautela na co-administração entre CAPOX e olmesartana, considerando que aproximadamente metade dos pacientes que o fizeram apresentaram diarreia/enterocolite graves.

Nosso estudo possui uma série de limitações inerentes ao fato de ser retrospectivo. Houve perda de dados de pacientes internados em alguns centros, como por exemplo, o tempo de uso de medicações. Outro ponto de atenção é que a incidência de enterocolite pode ter sido subestimada, uma vez que o uso de exames de imagem não é realizado de rotina em pacientes com diarreia grave na maioria dos centros. Tentamos ao desenhar o estudo incluir o maior espectro possível de fatores de risco e confundidores na determinação de diarreia grave. No entanto, outros fatores que podem ser relevantes como supercrescimento bacteriano e intolerância a lactose não puderam ser estudados, principalmente pela falta de registro em prontuário.

6 CONCLUSÃO

Nesse estudo, não comprovamos que o uso concomitante de BRA/IECAs ao CAPOX seja um fator de risco independente para enterocolite/diarreia graves em pacientes com câncer colorretal. Por outro lado, demonstramos uma associação significativa entre esse evento adverso e disfunção renal ou idade maior que 65 anos. Apesar de ser um estudo retrospectivo, estes achados são consistentes com dados prévios na literatura e demandam maior cuidado na assistência destes grupos de pacientes durante o tratamento com CAPOX.

REFERÊNCIAS

A. de Gramont. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. **J Clin Oncol** 2000; 33:5080–5089.

Abrams TA, Meyer G, Schrag D, Meyerhardt JA, Moloney J, Fuchs CS. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. **J Natl Cancer Inst** 2014; 106:

Aguado C, García-Paredes B, Sotelo MJ, Sastre J, Díaz-Rubio E. Should capecitabine replace 5-fluorouracil in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer? **World J Gastroenterol** 2014; 20:6092–6101.

André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. **Journal of Clinical Oncology** 2009; 27:3109–3116.

André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. **Annals of Oncology** 2025; 36:277–284.

Basson M, Mezzarobba M, Weill A, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: A French nationwide observational cohort study. **Gut** 2015; 65:1664–1669.

Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology** 2018; 29:iv126–iv142.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin** 2018; 68:394–424.

Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. **The Lancet** 2014; 383:1490–1502.

Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology** 1994; 12:14–20.

Calderillo-Ruiz G, López-Basave HN, Muñoz-Montaña WR, et al. Impact of ileostomy in the adjuvant treatment and outcome of colon cancer. **Int J Colorectal Dis** 2023; 38:

Carrato A, Gallego-Plazas J, Guillén-Ponce C. Capecitabine plus oxaliplatin for the treatment of colorectal cancer. **Expert Rev Anticancer Ther** 2008; 8:161–174.

Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology** 2008; 26:2006–2012.

Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. **Annals of Oncology** 2023; 34:10–32.

Cesca MG, Ruiz-Garcia E, Weschenfelder R, et al. Influence of proton pump inhibitors on the pathological response of rectal cancer: a multicentre study. **Ecancermedicalsecience** 2023; 17:

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. **J Clin Epidemiol** 1994; 47:1245–1251.

Chen J, Wang X TING, Luo P HUA, He Q JUN. Effects of unidentified renal insufficiency on the safety and efficacy of chemotherapy for metastatic colorectal

cancer patients: a prospective, observational study. **Supportive Care in Cancer** 2015; 23:1043–1048.

Comella P, Massidda B, Filippelli G, et al. Randomised trial comparing biweekly oxaliplatin plus oral capecitabine versus oxaliplatin plus i.v. bolus fluorouracil/leucovorin in metastatic colorectal cancer patients: Results of the Southern Italy Cooperative Oncology study 0401. **J Cancer Res Clin Oncol** 2009; 135:217–226.

Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. **Lancet Oncol** 2015; 16:1306–1315.

Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. **Lancet Oncol** 2020; 21:497–507.

Cunningham D, Sirohi B, Pluzanska A, et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. **Annals of Oncology** 2009; 20:244–250.

Cutsem E VAN. Cetuximab and Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. **N Engl J Med** 2009; 360:1408–1417.

De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology** 2000; 18:2938–2947.

De Oliveira Bezerra MR, De Sousa IM, Miranda AL, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity index and its association with body composition and overall survival in patients with colorectal cancer. **Supportive Care in Cancer** 2024; 32:517.

Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: Final report of the Spanish Cooperative Group for the treatment of digestive tumors tri. **Journal of Clinical Oncology** 2007; 25:4224–4230.

Diop-Frimpong B, Chauhan VP, Krane S, Boucher Y, Jain RK. Losartan inhibits collagen I synthesis and improves the distribution and efficacy of nanotherapeutics in tumors. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2011; 108:2909–2914.

Dong YH, Jin Y, Tsacogianis TN, He M, Hsieh PH, Gagne JJ. Use of olmesartan and enteropathy outcomes: a multi-database study. **Aliment Pharmacol Ther** 2018a; 47:792–800.

Dong YH, Jin Y, Tsacogianis TN, He M, Hsieh PH, Gagne JJ. Use of olmesartan and enteropathy outcomes: a multi-database study. **Aliment Pharmacol Ther** 2018b; 47:792–800.

Douillard JY. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. **The Lancet** 2000; 355:1041–1047.

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, Phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. **Journal of Clinical Oncology** 2010; 28:4697–4705.

Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. **Int J Cancer** 2011; 128:682–690.

Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The gruppo oncologico nord ovest. **Journal of Clinical Oncology** 2007; 25:1670–1676.

Felismo TC, Fonseca de Jesus VH, De Mendonça Uchóá Junior BC, et al. Clinical factors related to severe enterocolitis after adjuvant CAPOX for colorectal cancer: a retrospective analysis. **Ecancermedicalscience** 2020; 14:1–9.

Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C study. **Journal of Clinical Oncology** 2007; 25:4779–4786.

Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. **Phase III Multicenter Randomized Trial of Oxaliplatin Added to Chronomodulated Fluorouracil–Leucovorin as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer** *Journal of Clinical Oncology*. [s.l: s.n.].

Gramont A DE, Bosset J-F, Milan C, et al. **Randomized Trial Comparing Monthly Low-Dose Leucovorin and Fluorouracil Bolus With Bimonthly High-Dose Leucovorin and Fluorouracil Bolus Plus Continuous Infusion For Advanced Colorectal Cancer: A French Intergroup Study** *Journal of Clinical Oncology*. [s.l: s.n.].

Grothey A. A comparison of XELOX with FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. **Nat Clin Pract Oncol** 2009; 6:10–11.

Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. **New England Journal of Medicine** 2018; 378:1177–1188.

Guerrant RL, Van Gilder T, Slutsker L, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. **Clinical Infectious Diseases** 2001; 32:331–351.

Guion-Firmin J, Tessier S MJ. Diarrhea and angiotensin II receptor blockers: Is there any difference between the different drugs? **Fundam Clin Pharmacol** 2022; April:443–447.

Hahm KB, Im YH, Parks TW, et al. Loss of transforming growth factor β signalling in the intestine contributes to tissue injury in inflammatory bowel disease. **Gut** 2001; 49:190–198.

Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: Final report of intergroup 0089. **Journal of Clinical Oncology** 2005; 23:8671–8678.

Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. **Journal of Clinical Oncology** 2011; 29:1465–1471.

Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): A randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2015; 16:1355–1369.

Herman ML, Rubio-Tapia A, Wu TT, Murray JA. A case of severe sprue-like enteropathy associated with valsartan. **ACG Case Rep J** 2015; 2:92–94.

Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of

metastatic colorectal cancer: Results of the TREE study. **Journal of Clinical Oncology** 2008; 26:3523–3529.

Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. **Journal of Clinical Oncology** 2001; 19:2282–2292.

Hospers GAP, Schaapveld M, Nortier JWR, et al. Randomised Phase III study of biweekly 24-h infusion of high-dose 5FU with folinic acid and oxaliplatin versus monthly plus 5-FU/folinic acid in first-line treatment of advanced colorectal cancer. **Annals of Oncology** 2006; 17:443–449.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **Estimativa 2023: Incidência de Câncer 2023**. Rio de Janeiro: [s.n.].

Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. **Weekly High-Dose Leucovorin Versus Low-Dose Leucovorin Combined With Fluorouracil in Advanced Colorectal Cancer: Results of a Randomized Multicenter Trial** **Journal of Clinical Oncology**. [s.l: s.n.].

Kawai S, Takeshima N, Hayasaka Y, et al. Comparison of irinotecan and oxaliplatin as the first-line therapies for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. **BMC Cancer** 2021; 21:

Kienle DL, Dietrich D, Ribi K, et al. Journal of Geriatric Oncology Cetuximab monotherapy and cetuximab plus capecitabine as first-line treatment in older patients with RAS- and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer . Results of the multicenter phase II trial SAKK 41 / 10. **J Geriatr Oncol** 2019; 10:304–310.

Kolligs FT. Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer. **Visc Med** 2016; 32:158–164.

Konkel JE, Chen WJ. Balancing acts: The role of TGF- β in the mucosal immune system. **Trends Mol Med** 2011; 17:668–676.

Kuebler JP, Colangelo L, O'Connell MJ, et al. Severe enteropathy among patients with stage II/III colon cancer treated on a randomized trial of bolus 5-fluorouracil/leucovorin plus or minus oxaliplatin: A prospective analysis. **Cancer** 2007; 110:1945–1950.

Larsen HM, Krogh K, Borre M, et al. Chronic loose stools following right-sided hemicolectomy for colon cancer and the association with bile acid malabsorption and small intestinal bacterial overgrowth. **Colorectal Disease** 2023; 25:600–607.

Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: The renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. **Cancer** 2007; 110:1376–1384.

Lee CS, Ryan EJ, Doherty GA. Gastro-intestinal toxicity of chemotherapeutics in colorectal cancer: The role of inflammation. **World J Gastroenterol** 2014; 20:3751–3761.

Lemini R, Jabbal IS, Stanek K, et al. Permanent stoma: a quality outcome in treatment of rectal cancer and its impact on length of stay. **BMC Surg** 2021; 21:

Lieu C, Kennedy EB, Bergsland E, et al. Duration of oxaliplatin-containing adjuvant therapy for stage III colon cancer: ASCO clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology** 2019; 37:1436–1447.

Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine** 2014; 371:1609–1618.

Malfertheiner P, Ripellino C, Cataldo N. Severe intestinal malabsorption associated with ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker treatment. An observational cohort study in Germany and Italy. **Pharmacoepidemiol Drug Saf** 2018; 27:581–586.

Marthey L, Cadiot G, Seksik P, et al. Olmesartan-associated enteropathy: Results of a national survey. **Aliment Pharmacol Ther** 2014; 40:1103–1109.

Maughan H, Mrcp M, Frcpath J, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. **The Lancet** 2011; 377:2103–2114.

McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT database. **Journal of Clinical Oncology** 2013; 31:2600–2606.

Mohyeldeen D, Arafat W. Proton pump inhibitors reduce survival outcomes in patients treated with capecitabine: meta-analysis. **Ecancermedicalsecience** 2025; 19:

Nightingale JMD. **How to manage a high-output stoma**Frontline GastroenterolBMJ Publishing Group, 2022; .

Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. **Expectancy or Primary Chemotherapy in Patients With Advanced Asymptomatic Colorectal Cancer: A Randomized Trial By the Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group.** [s.l: s.n.].

Olmi S, Oldani A, Cesana G, et al. Surgical outcomes of laparoscopic right colectomy with complete mesocolic excision. **Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons** 2020; 24:1–6.

Ouellette JR, Small DG, Termuhlen PM. Evaluation of Charlson-Age Comorbidity Index as predictor of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. **Journal of Gastrointestinal Surgery** 2004; 8:1061–1067.

Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: A final report of the AIO colorectal study group. **Journal of Clinical Oncology** 2007; 25:4217–4223.

Benmassaoud A, McDonald EG, Lee TC. Potential harms of proton pump inhibitor therapy: rare adverse effects of commonly used drugs. **Can Med Assoc J** 2016; 188:657–662.

Rothenberg ML, Cox J V., Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III noninferiority study. **Annals of Oncology** 2008; 19:1720–1726.

Rowe KM, Schiller LR. Ileostomy diarrhea: Pathophysiology and management. **Baylor University Medical Center Proceedings** 2020; 33:218–226.

Saltz LB, Altz BS, Ohn J, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. **N Engl J Med** 2000; 905–914.

Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. **Journal of Clinical Oncology** 2023; 41:3663–3669.

Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: Observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. **Journal of Clinical Oncology** 2009; 27:872–877.

Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. **Br Med J** 1993; 306:752–755.

Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: A planned safety analysis in 1,864 patients. **Journal of Clinical Oncology** 2007; 25:102–109.

Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: A pooled analysis of individual patient data from four randomised controll. **Lancet Oncol** 2014; 15:1481–1492.

Stein A, Voigt W, Jordan K. Review: Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. **Ther Adv Med Oncol** 2010; 2:51–63.

Sun L, Wang W, Xiao W, Liang H, Yang Y, Yang H. Angiotensin II induces apoptosis in intestinal epithelial cells through the AT2 receptor, GATA-6 and the Bax pathway. **Biochem Biophys Res Commun** 2012; 424:663–668.

Tebbutt NC, Wilson K, Gebiski VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX study. **Journal of Clinical Oncology** 2010; 28:3191–3198.

Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. **Journal of Clinical Oncology** 2004; 22:229–237.

Twelves C, Wong A, III HB, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. **N Engl J Med** 2005; 352:2696–2704.

Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. **Gastroenterology** 2017; 153:35–48.

Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. **Journal of Clinical Oncology** 2001; 19:4097–4106.

Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. **Journal of Clinical Oncology** 2012; 30:3499–3506.

Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer a randomized clinical trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association** 2017; 317:2392–2401.

Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A review. **Clin Ther** 2005; 27:23–44.

Wenzel RR, Datz C. Association of sprue-like enteropathy and angiotensin receptor-1 antagonists. **Wien Klin Wochenschr** 2019; 131:493–501.

Wu CC, Hsu TW, Chang CM, Yu CH, Lee CC. Age-adjusted charlson comorbidity index scores as predictor of survival in colorectal cancer patients who underwent surgical resection and chemoradiation. **Medicine (United States)** 2015; 94:e431.

Yagyu T, Yamamoto M, Urakami K, et al. Clinical impact of diverting ileostomy and high-output stoma on adjuvant chemotherapy for rectal cancer: a retrospective cohort study. **Int J Colorectal Dis** 2025; 40:

Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: Updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. **Journal of Clinical Oncology** 2011; 29:3768–3774.

APÊNDICES

Apêndice A – FICHA DE COLETA

1. Centro de origem _____
2. RGH: _____
- Dados do tratamento:**
3. Data de nascimento: _____
4. Data diagnóstico: _____ *
5. Sexo (0) Feminino. (1) Masculino
6. Peso _____
7. Altura _____
8. IMC _____
9. Data do início do CAPOX _____
10. Data do último ciclo do CAPOX _____
11. Número total de ciclos _____
12. ECOG (primeira consulta com Oncologia Clínica) (0) (1) (2) (3) (4)
13. Cirurgia prévia envolvendo TGI: (0) Não (1) Sim. Especificar: (2) Colostomia (4) Ileostomia (5) Colectomia direita (6) Colectomia esquerda (7) Retossigmoidectomia (8) Outra: _____
14. Data da cirurgia para ressecção do tumor em cólon ou reto: _____ (0) Não realizou cirurgia
15. Qual cirurgia: (1) Colectomia/Hemicolectomia direita (2) Colectomia de transversa (3) Colectomia esquerda (4) Retossigmoidectomia (5) Colectomia total (8) Ressecção de reto anterior (9) Amputação abdominoperineal (10) Metastasectomia R0 (0) Não realizou cirurgia
16. Estadiamento: pT _____ pN _____ pM _____
17. Estadio: (I) (II) (III) (IV)
18. Ostomia pós-operatório: (1) Ileostomia (2) Colostomia (0) Não
19. Lateralidade: (0) Cólon esquerdo (1) Cólon direito e transversa até ângulo esplênico (considerar cólon esquerdo se ocorrer em ângulo esplênico)
20. Doença inflamatória intestinal (0) Sim (1) Não (2) Desconhecido
21. Índice de Comorbidade de Charlson ajustado para idade _____: Idade _____ (1) ICC (2) IAM (3) Doença vascular periférica (4) Doença cérebro vascular (5) Demência (6) Doença pulmonar crônica (7) Doença do colágeno (8) Doença ulcerosa péptica (9) Doença hepática leve (10) Diabetes (11) Hemiplegia (12) Doença renal moderada-grave (13) Diabetes com lesão de órgão alvo (14) Câncer (15) Doença hepática moderada-grave (10) SIDA (5) Tumor sólido metastático
22. Deficiência de DPD (1) Sim (2) Não (0) Não testado
23. Intuito do CAPOX (1) adjuvante/neoadjuvante (2) paliativo
24. Número de linhas de tratamento prévio ao evento de diarreia/enterocolite G3-5, se metastático: _____ (1) Não se aplica
25. Uso de anticorpo monoclonal: (0) Não (1) Sim. Especificar _____
26. Radioterapia pélvica prévia ao evento de diarreia/enterocolite G3-5: (0) Sim (1) Não (2) Desconhecido
27. Clearance estimado de creatinina ao evento de diarreia/enterocolite G3-5: _____ (1) Desconhecido (0) Não se aplica
28. Uso regular de: (1) BRA (2) iECA (3) IBP (4) Anti- H2/antiácidos (0) Não se aplica
29. Qual medicamento
 - a. BRA (1) losartana (2) candesartana (3) eprosartana (4) ibersatana (5) telmisartan (6) valsartana (7) olmesartan

- b. iECA (1) benazepril (2) captopril (3) cilazapril (4) enalapril (5) lisinopril (6) perindopril (7) ramipril (8) trandolapril
 - c. IBP (1) omeprazol (2) esomeprazol (3) lansoprazol (4) rabeprazol (5) dexlansoprazol (5) pantoprazol
 - d. Anti-H2/antiácidos (1) ranitidina (2) cimetidina (3) antiácidos
30. Uso de loperamida durante capox e prévio ao evento de diarreia/enterocolite G3-5 (1) Sim (2) Não (3) Desconhecido (4) Não se aplica
31. Data da progressão/ recidiva _____ (1) Não se aplica
32. Data do óbito _____ (1) Não se aplica
33. Último registro em prontuário _____

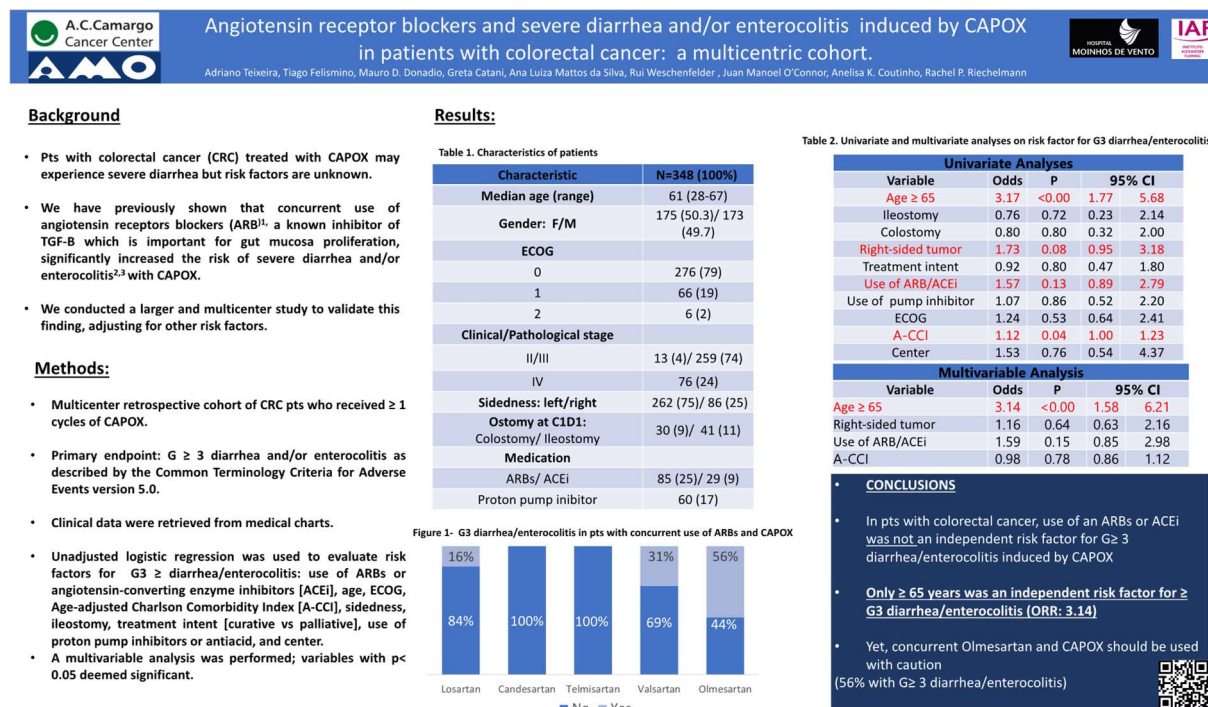
Toxicidade:

34. Número de ciclos de CAPOX até ocorrer evento de diarreia/enterocolite G3-5 ____ (0) Não apresentou diarreia/ enterocolite G3-5
35. Caso tenha ocorrido diarreia G3-5, houve diarreia em ciclos anteriores? Qual Grau? (0) Sem Diarreia (1) Diarreia G1 (2) Diarreia G2 (3) Não se aplica
36. Caso tenha ocorrido diarreia G1-2 antecedendo diarreia G3-5. Houve redução de dose ? (1) Sim (2) Não (0) Não se aplica
37. Toxicidade ≥ 3 : (1) neutropenia (2) plaquetopenia (3) anemia (4) náuseas/vômitos (5) diarreia (6) enterocolite (7) neuropatia (8) Outra. Especificar _____ (0) Não se aplica
38. Internamento por toxicidade: (1) sim (2) não (3) Qual: (1) neutropenia (2) plaquetopenia (3) anemia (4) náuseas/vômitos (5) diarreia (6) enterocolite (7) neuropatia (8) Outra: _____
39. Quantos internamentos por toxicidade? _____ (0) Nenhum
40. UTI? (1) sim (2) não (3) Desconhecido
41. Número de dias de internação: 1^a ____ 2^a ____ 3^a ____ (0) Desconhecido (1) Não se aplica
42. Dose CAPOX pré diarreia/enterocolite G3-5: (1) Já reduzida por outra toxicidade (2) Já reduzida por idade/ comorbidades (3) Já reduzida por diarreia prévia (4) Completa, sem redução (0) Não se aplica
43. Ciclo em que ocorreu enterocolite/ diarreia ≥ 3 ____ (0) Não se aplica
44. Diarreia ou enterocolite infecciosa secundária: (1) Sim (2) Não.
45. Caso tenha sido infecciosa, foi isolado algum patógeno? (1) Enterovirose (2) Salmonela (3) Shiguelia (4) Clostridium (5) E. Coli (6) Klebsiella (0) Não se aplica
46. Caso tenha sido infecciosa, foi utilizado algum antibiótico? (1) Metronidazol (2) Piperacilina+ Tazobactam (3) Meropenem (4) Teicoplanina (5) Vancomicina (6) Micafungina (7) Caspofungina (8) Outro _____ (0) Não se aplica
47. Desfecho do internamento: (1) Alta com melhora parcial (2) Alta resolvido (2) óbito (0) Não se aplica
48. Data óbito: _____ (0) Não se aplica
49. Manejo pós diarreia/enterocolite G3-5: (1) Óbito (2) Redução de dose Capox (3) Suspensão de QT (4) Troca de CAPOX para outra QT (5) Suspensão da oxaliplatina (6) Último ciclo de quimioterapia (0) Não se aplica

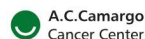
*Data de cadastro da peça em pacientes com doença localizada

Data de diagnóstico de metástases em pacientes com doença avançada

Apêndice B – Poster apresentado na ASCO GI



Apêndice C – Poster apresentado na ESMO GI



Angiotensin receptor blockers and severe diarrhea and/or enterocolitis induced by CAPOX in patients with colorectal cancer: a multicentric cohort

Adriano Teixeira¹, Tiago Felismino², Mauro D. Donadio³, Greta Catani⁴, Ana Luiza Mattos da Silva⁵, Rul Weschenfelder⁵, Renata D'Alpino⁶, Juan Manoel O'Connor⁴, Anelisa K. Coutinho¹, Rachel P. Riechelmann²



Background

- We demonstrated that ARBs (angiotensin receptor blockers) increased diarrhea in colorectal cancer (CRC) patients that used CAPOX in a unicentric retrospective cohort
- ARBs could jeopardize gut homeostasis through TGF- β inhibition
- We carry out a multicentric and larger study to validated this results

Methods

- Multicenter retrospective cohort of CRC pts who received ≥ 1 cycles of CAPOX.
- Primary endpoint: $G \geq 3$ diarrhea and/or enterocolitis as described by the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.
- Clinical data were retrieved from medical charts.
- Unadjusted logistic regression was used to evaluate risk factors for $G \geq 3$ diarrhea/enterocolitis: use of ARBs or angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), age, ECOG, Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (A-CI), sidedness, ileostomy, treatment intent (curative vs palliative), use of proton pump inhibitors or antiacid, center and estimate glomerular filtration rate (eGFR).
- A multivariable analysis was performed; variables with $p < 0.05$ deemed significant.

Results

Table 1 – Characteristics of the patients

Characteristic	N=362(100%)
Median age (range)	61 (28-67)
Gender: F/M	183 (50.5)/ 179 (49.5)
ECOG	
0	290 (80)
1	66 (18)
2	6 (2)
Stage	
II/III	13 (4)/ 272 (75)
IV	76 (21)
Sidedness: left/right	272 (75)/ 88 (25)
Ostomy at C1D1:	
Colostomy/ Ileostomy	31 (9)/ 43 (12)
Medication	
ARBs/ ACEi	89 (25)/ 30 (8)
Proton pump inhibitor	60 (17)

Figure 1- $G \geq 3$ diarrhea/enterocolitis in pts with concurrent use of ARBs and CAPOX

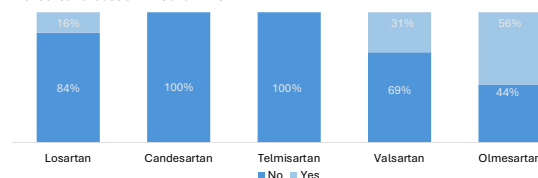


Table 2 – Results from univariate logistic regression

Variable	Odds Ratio	p	95% CI
Age ≥ 65	2.99	<0.001	1.72 to 5.23
Presence of ostomy	0.71	0.77	0.39 to 1.57
Rigth-side tumors	1.5	0.17	0.83 to 2.73
Treatment Intent	0.88	0.66	0.44 to 1.68
Use of ARB/ ACEi	1.44	0.2	0.82 to 2.51
Use o PPI/Anti- H2	0.98	0.96	0.48 to 2.0
ECOG	1.29	0.45	0.67 to 2.51
A- CCI	1.1	0.06	0.99 to 1.22
Center	1.53	0.19	0.94 to 1.40
eGFR<60ml/min	6.1	<0.001	2.72 to 13.83

Table 3- Results from multivariable analysis of $\geq$ grade 3 diarrhea/enterocolitis

Variable	Odds Ratio	p	95% CI
Age ≥ 65 years	2.71	<0.001	1.38 to 5.33
Rigth-sided tumor	1.27	0.46	0.67 to 2.43
Use of ARB/ ACEi	1.13	0.69	0.60 to 2.11
A-CI	0.96	0.55	0.83 to 1.09
Center	1.23	0.06	0.10 to 1.54
eGFR < 60ml/min	5.47	<0.001	2.25 to 13.2

Conclusion

- In CRC pts treated with CAPOX, age ≥ 65 years (odds ratio [OR] 2.99) or eGFR < 60ml/min (OR 6.1), but not use of ARBs/ACEi, were independent risk factors for $G \geq 3$ diarrhea/enterocolitis
- Patients taking olmesartan experienced increased risk of severe diarrhea and/or enterocolitis

Recommendations

- CAPOX should be used with special attention in colorectal patients with ≥ 65 years or eGFR < 60 ml/min
- Olmesartan should be avoided, if possible, during CAPOX

- Authors affiliations
- 1. Clinica AMO, Salvador
- 2. Hospital A.C. Camargo, São Paulo
- 3. Hospital Moínhos de Vento, Porto Alegre
- 4. Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires
- 5. Hospital Oswaldo Cruz, São Paulo
- The authors no have interest conflict
- Contacts: teixeira_adriano@yahoo.com.br
rachel.riechelmann@accamargo.org.br

Apêndice D – Artigo original publicado na ESMO Gastrointestinal Oncology



ORIGINAL ARTICLE

Risk factor of severe diarrhea and enterocolitis induced by CAPOX: a retrospective multicenter study

A. Teixeira¹, T. Felismino², M. D. Donadio², G. Catani³, A. L. M. da Silva⁴, R. Weschenfelder⁴, R. D. Peixoto⁵, J. M. O'Connor³, A. K. Coutinho¹ & R. P. Riechelmann^{2*}

¹Clinica AMO, Salvador; ²A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil; ³Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina; ⁴Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre; ⁵Hospital Oswaldo Cruz, São Paulo, Brazil

Available online 20 November 2024

Background: We have previously suggested that concurrent use of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) and angiotensin receptor blockers (ARBs) significantly increased the risk of severe diarrhea and/or enterocolitis. We conducted a multicenter larger study to validate this finding, adjusting for other risk factors.

Patients and methods: This was a retrospective multicenter study of patients with colorectal cancer treated with at least one cycle of CAPOX. The primary endpoint was grade (G) ≥ 3 diarrhea and/or enterocolitis induced by CAPOX. Unadjusted and adjusted logistic regression models were used to evaluate risk factors for G ≥ 3 diarrhea and/or enterocolitis. $P < 0.05$ was deemed significant.

Results: From April 2010 to December 2023, 362 patients were included. In univariate analyses, age ≥ 65 years, right-sided tumors, use of ARBs or angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), age-adjusted Charlson Comorbidity Index, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 ml/min were associated with G ≥ 3 diarrhea and/or enterocolitis. In the multivariable analysis, age ≥ 65 years [odds ratio (OR) 2.71, 95% confidence interval (CI) 1.38–5.33, $P = 0.004$] and eGFR < 60 ml/min (OR 5.4, 95% CI 2.25–13.8, $P < 0.001$), but not use of ARBs or ACEi, were significant.

Conclusions: Age ≥ 65 years and eGFR < 60 ml/min were independent risk factors for G ≥ 3 diarrhea/enterocolitis in patients treated with CAPOX. Concurrent use of ARBs or ACEi was not associated with G ≥ 3 diarrhea/enterocolitis.

Key words: colorectal cancer, diarrhea, angiotensin receptor blockers, capecitabine, oxaliplatin

INTRODUCTION

Gastrointestinal toxicity is a relevant concern in patients with colorectal cancer treated with capecitabine and oxaliplatin (CAPOX).¹ A pooled analysis of six phase III studies with adjuvant CAPOX reported that 92% of participants experienced some grade of diarrhea.² Severe diarrhea caused dose reduction in 32% of patients with metastatic colorectal cancer treated with CAPOX in a randomized controlled trial.³

Enterocolitis is a gastrointestinal toxicity characterized by grade (G) ≥ 3 diarrhea and thickening of bowel wall associated with fever and severe abdominal pain.⁴ Few studies have reported enterocolitis as a toxicity induced by CAPOX,

and thus, risk factors associated with adverse events have not been described.

Transforming growth factor- β (TGF- β) exerts an important function in the homeostasis of the cells from the bowel wall.⁵ Angiotensin receptor blockers (ARBs) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) can affect this homeostasis through inhibition of TGF- β signaling, and may cause diarrhea.^{6–9} In fact, diarrhea has been reported in 2%–4% of ARB users.^{10–12} A unicenter retrospective study conducted by our group evaluated risk factors associated with enterocolitis in colorectal cancer patients treated with adjuvant CAPOX. We observed that concurrent use of ARBs, age > 70 years, or primary surgery involving right/transverse colon were significant risk factors for severe diarrhea/enterocolitis.¹³ However, the influence of concurrent use of ARBs and other risk factors for severe diarrhea/enterocolitis during CAPOX require further investigation.

Our aim was to evaluate whether concurrent use of ARBs or ACEi and CAPOX was a risk factor for G ≥ 3 diarrhea and/or enterocolitis in patients treated with CAPOX, adjusting for other risk factors, in a larger patient population.

*Correspondence to: Dr Rachel P. Riechelmann, Department of Clinical Oncology, A.C. Camargo Cancer Center, Rua Antônio Prudente 211, São Paulo, 01509-010, Brazil. Tel: +55-11-21895000 Ext. 2777
E-mail: rachel.riechelmann@accamargo.org.br (R. P. Riechelmann).

2949-8198/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of European Society for Medical Oncology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).