

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**

**Faculdade de Medicina**

**Campus de Botucatu**

**Intervenções para redução de diarreia em pacientes recebendo  
quimioterapia para câncer colorretal: revisão sistemática**

**Renata Filpi Martello da Silveira**

**Dissertação apresentada ao programa  
de pós-graduação em bases gerais da  
cirurgia da Faculdade de Medicina de  
Botucatu, Universidade Estadual  
Paulista - UNESP para obtenção do  
título de Mestre em Cancerologia.**

**Botucatu-SP**

**2013**

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**

**Faculdade de Medicina**

**Campus de Botucatu**

**Intervenções para redução de diarreia em pacientes recebendo  
quimioterapia para câncer colorretal: revisão sistemática**

**Mestranda: Renata Filpi Martello da Silveira**

**Orientador: Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho**

**Coorientador: Antônio José Maria Cataneo**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em bases gerais da cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - UNESP para obtenção do título de Mestre em Cancerologia.

**Botucatu-SP**

**2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSANGELA APARECIDA LOBO**

Silveira, Renata Filpi Martello.

Intervenção para reduzir diarreia em paciente recebendo quimioterapia para câncer colorretal : revisão sistemática / Renata Filpi Martello da Silveira. – Botucatu : [s.n.], 2013

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho

Coorientador: Antônio José Maria Cataneo

Capes 40101045

1. Diarréia. 2. Diarréia – Tratamento. 3. Intestinos – Câncer. 4. Quimioterapia.

Palavras-chave: Câncer colorretal; Diarreia; Quimioterapia.

Aos meus pais, Nilton e Maria do Carmo.

Ao meu marido, José Marcondes da Silveira Júnior.

Aos meus filhos, Felipe e Beatriz.

À Cristina, Andrea e Aline.

À equipe da Oncoclínica da Faculdade de Medicina de Marília.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Dr. Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho pela dedicação, pela orientação e pela colaboração para este importante crescimento acadêmico que me propôs.

Ao Professor Dr. José Maria Cataneo, pela oportunidade de ingressar na pós-graduação e pela orientação e pela colaboração.

Ao Grupo de Ações em Saúde Baseada em Evidência da Faculdade de Medicina de Marília, pelo apoio e, em especial à bibliotecária Aline Redigolo Silva.

Ao Grupo de Câncer Colorretal da Cochane pela oportunidade de desenvolver o projeto, principalmente ao Editor Henning Keinke Andersen e à Coordenadora de triagem de busca Susse Wegeberg.

Aos funcionários da equipe da seção técnica de pós-graduação Janete Aparecida Herculano Nunes Silva, Andrea Paula Longo Devidé, Lílian Cristina Nadal Bianchi Nunes, Nathanael Pinheiro Salles, Regina Célia Spadin, Márcia Ferreira de Freitas Quadros.

À Secretária do programa de pós-graduação em Bases Gerais da Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Marcia Fonseca P Cruz.

Às bibliotecárias da Faculdade de Medicina de Botucatu Rosângela Aparecida Lobo pela elaboração da ficha catalográfica e Rosemary Cristina da Silva pela correção da bibliografia.

Ao Rodrigo Barbosa Nunes e à Maria Derci da Silva Nóbrega pela correção da linguagem.

À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo fomento a esta pesquisa.

## RESUMO

A Revisão Sistemática avaliou a eficácia e segurança de diferentes intervenções farmacêuticas no tratamento da diarreia induzida por quimioterapia em pacientes com câncer colorretal. A Revisão incluiu ensaios clínicos randomizados e controlados com diferentes intervenções farmacológicas para o tratamento de diarreia induzida por quimioterapia em pacientes com cancer colorretal. Os participantes foram pacientes com cancer colorretal e diarreia induzida por quimioterapia, randomizados para as diferentes intervenções no tratamento da diarreia. O controle se realizou pelo uso de algumas drogas, placebo ou nenhuma intervenção. Os desfechos primários medidos foram redução ou cessação da diarreia, mudanças no protocolo de quimioterapia e morte durante a quimioterapia. Os desfechos secundários foram custo do tratamento, efeitos adversos atribuídos à intervenção e à hospitalização durante a quimioterapia. Os métodos de busca para identificação dos estudos foram CLib, Medline e Embase. Avaliaram-se os estudos presentes na busca e identificaram-se vinte e um estudos que preenchiem os critérios de inclusão. Foram avaliados esses estudos com textos completos, utilizando-se a folha de extração de dados. Apenas seis estudos restaram para a inclusão. A Revisão Sistemática demonstrou a necessidade da realização de um ensaio clínico randomizado prospectivo e controlado, especificando a melhor intervenção farmacológica no controle da diarreia induzida pela quimioterapia em pacientes com câncer colorretal.

Palavras-chave: Câncer, Tratamento da diarreia, Quimioterapia, Câncer colorretal.

## **ABSTRACT**

A Systematic Review was conducted to evaluate the effectiveness and safety of different pharmacological interventions to treat chemotherapy induced diarrhoea in patients with colorectal cancer. This Systematic Review included randomized controlled trials comparing different pharmacological interventions to treat chemotherapy induced diarrhoea in patients with colorectal cancer. Participants were patients with CRC and chemotherapy induced diarrhoea, randomized to different interventions for the treatment of diarrhoea. Intervention was with drug used alone or associated to other drug for the treatment CID. The control was the use of other drug, placebo or no intervention. Primary outcome measured was the reduction or the cessation of diarrhoea, Changes in the chemotherapy protocol, death during chemotherapy and the secondary outcome costs of treatment, any adverse effect attributed to the intervention, hospitalization during chemotherapy. The search methods for identification of studies were CLib, Medline and Embase. The authors evaluated the studies present in the search and identified thirteen studies met the inclusion criteria. The authors evaluated these studies with complete texts using the form extraction, but did not identify any study. A Systematic Review demonstrated that the necessity of conducting a randomized prospective controlled by specifying the best pharmacological intervention in the control of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer. Keywords: Cancer diarrhea treatment, chemotherapy, colorectal cancer

## **Lista de Abreviaturas e siglas**

FAPESP= Fundação de amparo a pesquisa do estado de São Paulo

CCR=Câncer colorretal

T=Tamanho do tumor

N= Linfonodo regional

M= Metástase a distância

AJCC=American Joint Committee on Cancer

DIQ= Diarreia induzida pela quimioterapia

RNA=Ácido ribonucleico

DNA= Ácido desoxirribonucleico

SN38= Ácido ribonucleico

NCI= National Cancer Institute

CLib= Biblioteca daCochane (The Cochane Library)

Medline= Base de dados da biblioteca nacional de medicina dos Estados Unidos

Embase= Base de dados de literatura biomédica internacional

RR=Risco relativo

DR =Diferença de risco

IC= Intervalo de confiança

FAM=5-fluorouracil, doxorrubicina e mitomicina (protocolo de quimioterapia0

FOLFOX= 5-fluorouracil, acido folínico, oxaliplatina (protocolo de quimioterapia)

CPT11= Irinotecano



## Sumário

1	Introdução	11
1.1	Descrições da condição	11
1.2	Descrições da intervenção	14
1.3	Ação das intervenções	15
1.4	Efeitos adversos da intervenção	16
1.5	Importância desta revisão	16
2	Objetivo	16
3	Métodos	16
3.1	Critérios para inclusão dos estudos nesta revisão	16
3.1.1	Tipo de estudos	16
3.1.2	Tipo de participante	16
3.1.3	Tipo de intervenção	16
3.1.4	Tipos de desfechos avaliados	17
3.1.4.1	Desfechos primários	17
3.1.4.2	Desfechos secundários	17
3.2	Estratégias para identificação do estudo	17
3.2.1	Busca eletrônica	17
3.2.2	Busca com outros recursos	21
3.3	Coleta de dados e análise	21
3.3.1	Seleção dos estudos	22
3.3.2	Extração de dados	22
3.3.3	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	23
3.3.4	Quantificação dos desfechos	23
3.3.5	Unidade de questões de análise	23
3.3.6	Estratégia para lidar com dados incompletos	24
3.3.7	Avaliação da heterogeneidade	24
3.3.8	Avaliação do viés de publicação	24
3.3.9	Síntese dos dados	24
3.3.10	Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade	25
3.3.11	A análise de sensibilidade	25
4	Resultados	25

4.	Resultado da busca	26
4.1.1	Resultado da busca eletrônica	26
4.2	Característica dos estudos incluídos	27
4.3	Característica dos estudos excluídos	31
4.4	Risco de viés dos estudos incluídos	32
4.5	Síntese dos resultados	35
5	Discussão	35
5.1	Dos resultados	35
5.2	Integralidade e aplicabilidade de provas	36
5.3	Qualidade da evidência	36
5.4	Risco de viés nesta revisão	36
5.5	Concordâncias e discordâncias em outros estudos	36
6	Conclusão dos autores	37
6.1	Implicações para a prática	37
6.2	Implicações para pesquisa	37
7.	Referências	38
8.	Anexos	49
8.1	Anexo A- Grupo Estadio TNM para CCR	49
8.2	Anexo B- Grau de severidade de diarreia de acordo com NCI	52
9	Contribuição dos autores	
10	Declaração de conflito de interesse	
11	Fontes de Financiamento	

## INTRODUÇÃO

### 1.1. Descrição das condições

Mundialmente o câncer colorretal (CCR) afeta mais de um milhão de pessoas com aproximadamente seiscentas mil mortes por ano (Globocan, 2008). Atualmente, no momento do diagnóstico, 13,9% dos pacientes têm a doença localizada ou em estadio I e II A na classificação do TNM (Anexo A) (AJCC, 2010) e 75,7% dos pacientes têm a doença localmente avançada IIB ou disseminada em estadio IIIA, IIIB, IIIC e IV (De Leon 2004).

O tratamento é baseado de acordo com o estadio da doença e o desempenho físico do paciente, podendo indicar-se cirurgia, radioterapia e quimioterapia, terapia biológica ou de alvo. Essas modalidades terapêuticas são utilizadas de forma isolada ou concomitante, em diferentes associações, às vezes sequenciais á vezes concomitantes (Di Fiori) e em diferentes combinações. A quimioterapia, atualmente, de forma isolada ou associada, é indicada para a maioria dos pacientes com doença localmente avançada e disseminada com o objetivo de melhorar a sobrevida e ou a qualidade de vida (Di Fiori, 2007; Jonker, 2008; Goodwin, 2009).

Diversas drogas têm sido usadas em combinações diferentes para o tratamento do câncer colorretal, como agentes citotóxicos (quimioterápicos) e biológicos (terapia de alvo molecular) (Di Fiori, 2007).

Os agentes citotóxicos agem de forma inespecífica em células que se dividem, neoplásicas ou não neoplásicas, com alta necessidade de replicação, como mucosa do trato gastrointestinal e medula óssea. Os agentes citotóxicos utilizados no câncer colorretal são as Fluoropirimidinas (5-fluorouracil e capecitabina), Irinotecano, Oxaliplatina (Di Fiori, 2007).

Tanto a terapia de biológica ou alvo utiliza-se de agentes biológicos (anticorpos monoclonais)(Bevacizumabe, Cetuximabe, Panitumabe) isolados ou concomitantemente aos protocolos de quimioterapia. Esses agentes agem em alvos específicos, relacionados ao crescimento tumoral e, quando utilizados, são menos nocivos às células não neoplásicas (Di Fiori, 2007; Merla, 2012). O estudo destas drogas, no momento, não é objetivo deste estudo.

As drogas utilizadas nos tratamentos quimioterápicos do câncer são classificadas como as de ciclo celular específicas e as de ciclo celular não específicas. As drogas ciclo celular específicas geralmente atuam sobre o RNA ou DNA, impedindo a divisão celular. Estas drogas agem de formas indiscriminada atingindo todas as células, neoplásicas e não neoplásicas. Neste caso, as células com alta necessidade de replicação, como as da mucosa do trato gastrointestinal e medula óssea, geralmente sofrem maiores consequências decorrentes dos diversos quimioterápicos. Os principais quimioterápicos atualmente utilizados no câncer colorretal são as Fluoropirimidinas (5-fluorouracil e capecitabina), Irinotecano, Oxaliplatina (Di Fiori, 2007).

As Fluoropirimidinas são drogas antimetabólicas, administradas por via endovenosa (5-fluorouracil) e por via oral (capecitabina). Essas drogas inibem a enzima Timidilato Sintetase, impedindo a síntese das timinas e, conseqüentemente, a síntese do DNA, ativando vias de morte celular programada nas células susceptíveis. Seus efeitos adversos são diarreia, síndrome palmo plantar e mielossupressão. (Bragalone, 2012).

O Irinotecano trata-se de uma droga que age com a Topoisomerase I, enzima responsável pela separação da cadeia helicoidal do DNA. Com acesso ao DNA durante processos de replicação, transcrição e recombinação, impede a religação destas cadeias, levando à lesão do DNA e à morte celular. Além da citotoxicidade em mucosa intestinal, que leva à diarreia, o irinotecano leva à diarreia aguda, por excreção de seu metabólito SN 38. O irinotecano é uma pró-droga, transformada no fígado em SN-38, com excreção hepática. O SN 38 causa inibição da acetilcolinesterase, produzindo um efeito

anticolinérgico agudo, causando cólica abdominal e diarreia nas primeiras 24 horas (Bragalone, 2012).

A Oxaliplatina é um análogo da platina, que faz uma ligação covalente com o DNA, resultando no surgimento de pontes inter e intrafilamentos. Desta forma, ocorrem a inibição da síntese e posterior formação de novas moléculas nucleicas de DNA. A replicação e posterior separação do DNA são inibidas, da mesma forma que, secundariamente, é inibida a síntese do RNA e das proteínas celulares. Causa mielossupressão, diarreia, estomatite, neuropatia periférica, náusea e vômito. Uma toxicidade severa e não usual inclui anafilaxia, anemia hemolítica e disestesia laringofaríngea (Bragalone, 2012)

A diarreia é definida como frequência excessiva de evacuações, com fezes sem formato ou líquidas (Dorland, 2004).

A diarreia é um efeito adverso frequentemente descrito nas quimioterapias, situação denominada diarreia induzida pela quimioterapia (DIQ). A severidade e as consequências da DIQ variam de paciente para paciente. Existem várias classificações de diarreia e a mais difundida para pacientes com câncer foi elaborada no Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América do Norte e é denominada Escala de Classificação da Toxicidade da Diarreia, em cuja escala o grau de severidade da diarreia varia de 1 a 5 (Anexo B) (NCI,2003).

A DIQ afeta quase todos os pacientes em tratamento para câncer colorretal e 50% deles têm diarreia em intensidade severa (grau III e IV) (Arbuckle, 2000; Arnold, 2005; Sharma, 2005; Dranisaris, 2005). Nos pacientes com diarreia severa, a hospitalização e a necessidade de suporte são comuns, o que aumenta o custo total do tratamento (Dranisaris, 2005) promovendo mudanças no protocolo de quimioterapia (atraso, redução de dose ou adiamento da realização da dose programada), o que diminui a qualidade de vida (Maroun, 2007) e aumenta a morbidade e mortalidade (Grem, 1987; Petrelli, 1987; Arbuckle, 2000; Kornblau, 2005).

A fisiopatologia da DIQ não é completamente entendida (Gibson, 2006). Geralmente alterações estruturais e funcionais do intestino estão presentes, tais como mucosite (inflamação da mucosa caracterizada pela atrofia do epitélio, lesões vasculares, infiltrações inflamatórias e ulcerações), aumento da motilidade (Cherny, 2008; Stringer, 2007), alterações da microflora intestinal nativa (Stringer, 2007) e distúrbios no metabolismo das bilirrubinas, mucinas, enzimas pancreáticas, ácidos graxos, ácidos biliares, colesterol e esteroides (Stringer, 2007).

## **1.2. Descrição da intervenção**

O tratamento proposto para a Diarreia Induzida pela Quimioterapia inclui a adoção de medidas gerais de cuidado, como hidratação e alimentação, e o uso de medicações para alívio dos sintomas, como opióide, atropina, adsorventes e absorventes. Além das medidas gerais, deve-se identificar a possível causa da diarreia para um tratamento específico (Richardson, 2007).

Os principais medicamentos para o tratamento da diarreia são:

- Opióides (Loperamida e tintura de ópio). São drogas antimotilidade que agem nos receptores de forma mais potente que a morfina. Como efeito adverso pode causar obstipação e megacólon tóxico (Saltz 1996, Stern 2003, Gibson 2006, Richardson 2007).
- Octreotide, análogo da Somatostatina, que inibe os hormônios intestinais como serotonina e gastrina, provocando o aumento do tempo de trânsito intestinal, promovendo absorção de fluidos e eletrólitos. É encontrado na versão Octreotide LAR ( Suspensão em frasco - ampola de 10, 20 ou 30 mg para administração subcutânea) ou Octreotide simples ( Solução em frasco de 0,05 mg, 0,1mg ou 0,5 mg para injeção subcutânea ou endovenosa). Em relação à farmacocinética, ambas as versões semelhantes, com volume de distribuição de 0,27L/kg e ligação proteica no plasma de 65% e excreção

hepática. Pode levar à diarreia, dor abdominal, náusea, constipação, flatulência, dispepsia, vômito, distensão abdominal, esteatorréia, fezes amolecidas, cefaleia, tontura, hipotireoidismo, hiperbilirrubinemia, dor no local da injeção, prurido, rash, alopecia, distúrbios cardíacos. (Gibson 2006, Jansman 2001, Wadler 1998).

- Budesomida. É esteroide sintético, administrado oralmente e liberado no íleo, onde age topicamente com anti-inflamatório restaurando a função da mucosa e a absorção de fluidos intestinais. A budesonida é metabolizada no fígado e tem pouca atividade sistêmica, mas pode ter efeitos adversos relacionados ao uso de corticosteroides, como dor de cabeça, náusea, infecções respiratórias, dor, dor abdominal, vômito e flatulência (Lenfers,1999).
- Neomicina, um aminoglicosídeo não absorvível oralmente, reduz a flora bacteriana intestinal. Pode causar reações de hipersensibilidade, rash cutâneo, perda de função renal e má absorção intestinal (Kehrer, 2001;Jong 2006).
- Glutamina é aminoácido que melhora edema, ulceração, atrofia da mucosa intestinal, recupera a barreira intestinal e evita translocação bacteriana. Seu uso leva à alteração do transporte de amônia, dificultando a excreção, podendo levar a distúrbios psiquiátricos. Pode levar à flatulência se administrado oralmente (Daniele, 2001) e causar reações alérgicas, se administrado por via endovenosa ( LI 2009).
- Probióticos ( lactobacilos). São suplementos dietéticos com micróbios viáveis, que estimulam a taxa de proliferação das células intestinais, aumentam a secreção de mucina protetora, reduzem a aderência de bactérias enteropatogênicas, inibem a translocação bacteriana nos tecidos, estimulam a resposta local imune a patógenos. Devem ser usados com cuidado em pacientes neutropênicos pelo risco de infecção. (Bowen, 2007; Delia, 2007; Oesterlund,2007).

- Carvão ativado. É agente adsorvente, com efeitos colaterais mínimos (Michael, 2004).
- Substâncias absorventes, como a pectina, metilcelulose ou psilium( Brunton 1996).

### **1.3. Ação das intervenções**

Intervenções efetivas para o tratamento da DIQ devem proporcionar uma alimentação adequada, evitando a perda de fluidos e eletrolíticos, permitindo a continuação do protocolo de quimioterapia. Elas reduzem a frequência de evacuações, melhorando a consistência e normalizando o volume das fezes.

### **1.4. Efeitos adversos das intervenções**

Medicações de uso sistêmico no tratamento da diarreia têm diferentes mecanismos de ação e demonstram diferentes efeitos adversos e graus de severidade, como obstipação intestinal, megacólon tóxico, dispepsia, vômito, reações alérgicas, alterações de função renal, distúrbios psicológicos e risco de infecção em pacientes imunossuprimidos.

### **1.5. Importância desta revisão**

A DIQ é uma doença prevalente que eleva os custos, a morbidade e a mortalidade, além de promover mudanças nos protocolos de tratamento (Dranisaris, 2005; Arnold 2005). Embora haja uma variedade de intervenções para o tratamento da DIQ, sua efetividade e segurança não estão bem estabelecidas.

## **2. OBJETIVO**

Avaliar a eficácia e a segurança das diferentes intervenções para o tratamento da DIQ em pacientes com CCR, por meio de uma revisão sistemática da literatura e metanálise.



### **3. MÉTODO**

#### **3.1. Critérios para inclusão dos estudos nesta revisão.**

##### **3.1.1 Tipo de estudo**

Ensaio clínico controlado e randomizado, comparando diferentes intervenções para o tratamento de diarreia induzida pela quimioterapia em pacientes com câncer colorretal.

##### **3.1.2 Tipo de participante**

Pacientes com CCR e diarreia induzida pela quimioterapia, randomizados para diferentes intervenções para o tratamento da diarreia.

##### **3.1.3 Tipo de intervenção**

- Intervenção: Qualquer droga usada isoladamente ou associada a outra droga para o tratamento de DIQ.
- Controle: O uso de outras drogas, ou placebo, ou nenhuma intervenção.

##### **3.1.4 Tipos de desfechos avaliados**

###### **3.1.4.1 Desfechos primários**

- Redução ou interrupção da diarreia. (Visto que não há um consenso em como graduar ou quantificar a diarreia, os autores aceitaram qualquer método apresentado nos estudos).
- Mudanças no protocolo de quimioterapia (redução de dose, atraso no tratamento, mudança de drogas, descontinuidade da quimioterapia etc.).
- Morte durante a quimioterapia.

### 3.1.4.2 Desfechos secundários

- Custo do tratamento
- Qualquer efeito adverso atribuído ao tratamento.
- Hospitalização durante a quimioterapia.

## 3.2 Estratégias para identificação dos estudos

### 3.2.1 Busca eletrônica

Pesquisaram-se as seguintes bases de dados eletrônicos:

#### 1) CLib ( Cocharne Library)

##### ID Search

#1 MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees

#2 (colorectal) and (cancer\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or neoplasm\* or tumor\*  
or

tumour\* or polyp\*)

#3 (#1 OR #2)

#4 chemotherap\*

#5 diarrhoea or diarrhea

#6 (reduc\* or decreas\*) and (intervention\* or treatment\*)

#7 (#3 AND #4 AND #5 AND #6)

## 2) Medline (de 1950 até o presente)

[mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]

### # Searches

1. exp Colorectal Neoplasms/

2. (colorectal and (cancer\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or neoplasm\* or tumor\* or tumour\*

or polyp\*)).mp.

1 or 2

4. exp Chemotherapy, Adjuvant/

5. chemotherap\*.mp.

6. 4 or 5

7. exp Diarrhea/

8. (diarrhoea or diarrhea).mp

9. 7 or 8

10. ((reduc\* or decreas\*) and (intervention\* or treatment\*)).mp.

11. 3 and 6 and 9 and 10

12. randomized controlled trial.pt.

13. controlled clinical trial.pt.

14. randomized.ab.

15. placebo.ab.

16. clinical trial.sh.

17. randomly.ab.

18. trial.ti.

19. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18

20. humans.sh.

21. 19 and 20

22. 11 and 21

### **3) Embase (de 1947 até o presente)**

[mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]

#### **# Searches**

1. exp colorectal adenoma/ or exp colorectal cancer/ or exp colorectal carcinoma/ or exp colorectal

disease/

2. (colorectal and (cancer\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or neoplasm\* or tumor\* or tumour\*

or polyp\*))).mp.

3. 1 or 2

4. exp cancer chemotherapy/ or exp adjuvant chemotherapy/ or exp chemotherapy/ or exp cancer

combination chemotherapy/ or exp combination chemotherapy/

5. chemotherap\*.mp.

6. 4 or 5

7. exp diarrhea/

8. (diarrhoea or diarrhea).mp.

9. 7 or 8

10. ((reduc\* or decreas\*) and (intervention\* or treatment\*)).mp.

11. 3 and 6 and 9 and 10

12. randomized controlled trial/

13. randomization/

14. controlled study/

15. multicenter study/

16. phase 3 clinical trial/

17. phase 4 clinical trial/

18. double blind procedure/

19. single blind procedure/

20. ((singl\* or doubl\* or trebl\* or tripl\*) adj (blind\* or mask\*)).ti,ab.

21. (random\* or cross\* over\* or factorial\* or placebo\* or volunteer\*).ti,ab.

22. 17 or 14 or 18 or 20 or 13 or 19 or 15 or 12 or 21 or 16

23. "human\*".ti,ab.

24. (animal\* or nonhuman\*).ti,ab.

25. 24 and 23

26. 24 not 25

27. 22 not 26

28. 11 and 27

### **3.2.2. Busca com outros recursos**

Buscaram-se contribuições adicionais em listas de referências dos artigos recuperados pelas buscas eletrônicas.

### **3.3. Coleta de dados e análise**

#### **3.3.1 Seleção dos estudos**

Os títulos e resumos dos estudos localizados pela busca eletrônica foram mesclados, utilizando-se um Software de gerenciamento de referências - End Note. Outros registros duplicados do mesmo artigo foram excluídos. A seguir, os autores examinaram os títulos e resumos aplicando os critérios de inclusão e exclusão e removeram os estudos obviamente irrelevantes. A seguir, os textos considerados importantes foram adquiridos na íntegra e foram examinados para se confirmar o cumprimento dos critérios de elegibilidade. Em caso de dúvidas, os autores foram contatados para eventuais esclarecimentos e, finalmente, concluíram sobre a inclusão do artigo e realização da extração de dados ( Capítulo 7 do manual Cochrane para revisão sistemática de intervenções) ( Higgs 2009).

#### **3.3.2. Extração de dados**

Os dados foram extraídos de forma independente por dois autores (da Silveira e de Oliveira Carvalho), utilizando a folha de extração de dados elaborada

exclusivamente para esta revisão, descrita abaixo (Capítulo 7 do manual Cochrane para revisão sistemática de intervenções) (Higges 2009).

### **Folha de extração de dados**

#### **Método**

Desenho do estudo:

Método de randomização:

Método de ocultação de alocação do paciente:

Cegamento: Não ( ) Simples ( ) Duplo ( ) Triplo ( ) não claro ( )

Cálculo do poder:

Numero de participantes randomizados:

Número total de participantes analisados:

Número de participantes excluídos após a randomização:

Número total de pacientes excluídos e razão:

Análise de intenção de tratar:

Fonte de financiamento: Não estatal ( ) Indústria ( ) Outros ( )

Descrição:

#### **Participantes**

Identificação:

Data da randomização:

Idade na randomização

Sexo:

País:

Etnia:

Estadio: T\_\_\_ N\_\_\_ M\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

**Folha de extração de dados ( continuação)**

Grau de diarreia:

Local do tumor primário: Colón ( ) Reto( ) Sem informação ( )

Tratamento anterior: Cirurgia ( ) Radioterapia ( ) Quimioterapia ( )

Extensão da ressecção cirúrgica:

Protocolo da radioterapia (para câncer retal):

Protocolo de quimioterapia:

Tratamento atribuído à randomização:

**Intervenções**

Intervenção farmacológica:

Controle:

- Outra droga:
- Placebo
- Sem intervenção

**Desfecho**

Redução ou cura da diarreia:

- Sim ( )
  - Diminuição da frequência de evacuação ( )
  - Aumento da consistência das fezes ( )
- Não ( )

Hospitalização para cuidados de suporte durante a quimioterapia:

- sim ( )
- não ( )



### Folha de extração de dados ( continuação)

Mudança no protocolo de quimioterapia

- sim()
  - redução de dose ( )
  - atraso no tratamento( )
  - alteração das drogas programadas ( )
  - descontinuação da quimioterapia ( )
  - interrupção da quimioterapia ( )
  - outros ( )
- não ( )

Óbito durante a quimioterapia

- sim ( )
- não ( )

Óbito durante a quimioterapia

- sim ( )
- não ( )

**Efeitos adversos atribuídos à intervenção:**

Notas:

Informações adicionais relevantes:

### 3.3.3 Avaliação dos riscos de viés dos estudos incluídos.

Da Silveira e de Oliveira Carvalho avaliaram os riscos de viés em cada estudo de forma independente e discutiram as discordâncias, consultando o terceiro autor (Cataneo). A avaliação foi realizada de acordo com as recomendações descritas na Seção

8.5 do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (Higgins 2009), considerando os seguintes atributos dos estudos:

- Método de randomização;
- Ocultação de alocação;
- Cegamento de médicos, pacientes e avaliadores;
- Descrição dos desfechos;
- Tendenciosidades na redação do texto;
- Possibilidade de algum risco de viés específico para este estudo.

Este método classifica os riscos de vieses em três categorias (baixo, indeterminado e alto).

#### **3.3.4. Quantificação dos desfechos**

Para desfechos dicotômicos, os autores usaram risco relativo (Taxa de risco) (RR), diferença de risco (DR) e análise de número necessário para tratar (NNT) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Para dados contínuos, os autores apresentaram as diferenças entre as médias que correspondem a IC de 95% ou diferenças estandardizadas entre as médias para estudos que avaliam o mesmo desfecho, usando medidas diferentes (Deeks, 2008).

#### **3.3.5. Unidade de análise**

Os autores consideraram o nível em que cada randomização ocorreu, com ensaios cruzados (crossover), ensaios em grupos randomizados e observações múltiplas do mesmo desfecho (Deeks, 2008).

### **3.3.6. Estratégias para lidar com dados incompletos**

Na constatação de dados incompletos nas publicações, os autores planejaram obter os relevantes, solicitando-os aos autores das publicações. Na impossibilidade de conseguir os dados, os autores realizaram suposições explícitas (por exemplo, assumir que os dados foram perdidos ao acaso) e realizar análise de sensibilidade para avaliar os impactos dessas suposições. Também abordaram os potenciais impactos da falta de dados sobre os resultados da revisão na sessão de discussão (Higgins 2008).

### **3.3.7. Avaliação da heterogeneidade**

Os autores avaliaram a heterogeneidade estatística, utilizando a estatística I<sup>2</sup>, que analisa o percentual da variação total entre os estudos devido à heterogeneidade em vez de chance (Higgins 2008). Valores de I<sup>2</sup>, menores de 40%, indicam um baixo nível de heterogeneidade e justificam o uso de um modelo de efeito fixo para a meta-análise. Os valores de I<sup>2</sup>, entre 30% e 60%, são considerados de heterogeneidade moderada e um modelo de efeitos aleatórios pode ser usado. Os valores de I<sup>2</sup>, superiores a 75%, indicam um elevado nível de heterogeneidade, caso em que a meta-análise não é apropriada. Por meio da estatística do I<sup>2</sup>, os autores consideraram se a heterogeneidade estatística, metodológica e clínica estavam presentes (Deeks, 2008).

### **3.3.8 Viés de publicação**

Existem inúmeras causas de vieses de publicação. As mais comuns referem-se ao fato de que a disseminação dos achados do estudo é influenciada pela direção do resultado da intervenção estudada; geralmente resultados que atingiram significância estatística têm maior probabilidade de serem publicados, mas também existem várias outras causas. Considerando a natureza da intervenção e da patologia, avaliou-se cuidadosamente a possibilidade da existência deste tipo de viés.

### **3.3.9 Síntese de resultados**

A meta-análise deve ser realizada somente quando um grupo de estudos for suficientemente homogêneo em termos de participantes, intervenções e desfechos, pois somente desta forma irá produzir um resultado coerente. Qualquer variação entre os estudos é chamada de heterogeneidade. Existem várias causas de heterogeneidade, uma forma de quantificá-la é pelo teste do  $\chi^2$ . Outro método é quantificar a inconsistência entre os resultados (O'Rourke, 1989).

### **3.3.10. Análise de subgrupo e investigação da heterogeneidade**

Os autores planejaram analisar os subgrupos a seguir, por considerar que estas variáveis quando presentes nos pacientes, interferem na presença e intensidade da diarreia:

- Tipos de droga anticâncer;
- Extensão da ressecção cirúrgica; e
- Uso de radioterapia.

### **3.3.11. Análise de sensibilidade**

Para avaliar até que ponto a decisão dos autores influenciou os resultados, planejaram-se algumas análises de sensibilidade, como repetir a análise, estratificando o risco de viés (Deeks, 2008).

## **4.1 RESULTADO**

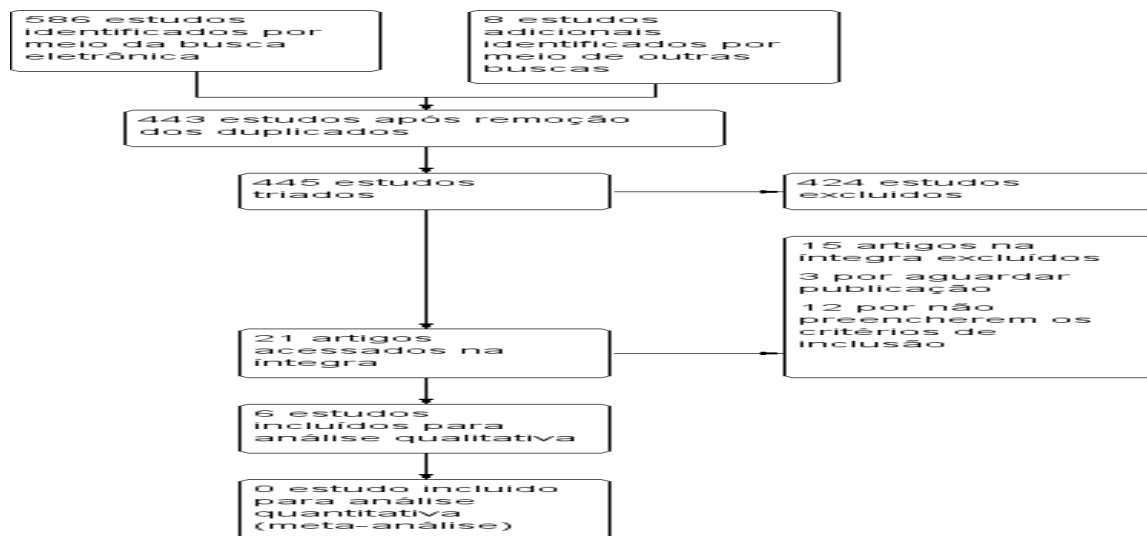
### **4.1.1 Resultado da busca eletrônica**

Pesquisaram-se as seguintes bases de dados: MEDLINE (de 1950 até o presente), encontrando-se 151 artigos; EMBASE (de 1947 até o presente ), encontrando-se 351 artigos e Clib, encontrando-se 84 artigos. Nestas bases de dados foram identificados 586 artigos(figura 1).

#### 4.1.2 Resultado da busca com outros recursos

Pesquisaram-se artigos nas listas de referências dos artigos recuperados pelas buscas eletrônicas, no [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) e no Google. Encontraram-se 8 estudos potencialmente elegíveis para serem incluídos ( figura 1).

Os autores identificaram 586 artigos na busca eletrônica e 8 por outros recursos , totalizando 594 artigos. Esses artigos foram adicionados em um software de gerenciamento de referências e os estudos repetidos foram excluídos, restando 443 estudos. Na sequência, foram lidos os títulos e resumos dos 443 artigos selecionados, aplicando-se os critérios de inclusão e 424 foram excluídos, pois eram irrelevantes para a pesquisa. Selecionaram-se, portanto, 21 estudos para serem lidos na íntegra. Após a aplicação dos critérios de seleção a eles, 6 estudos preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para a síntese dos resultados. Após a análise dos seis estudos, observou-se grande heterogeneidade entre eles, em relação ao número de participantes, à intervenção e ao desfecho obtido, não permitindo análise quantitativa, mas apenas análise qualitativa (figura 1). Destes 21 estudos, 15 foram excluídos, sendo doze por não preencherem os critérios de inclusão e três por aguardarem publicação (figura 1).



**Figura 1-** Fluxograma com os resultado das buscas da base eletrônica e com outros recursos, baseado no PRISMA 2009 (Moher, 2009)

## 4.2 Características individuais dos estudos incluídos

As características dos todos os estudos inclusos estão demonstradas no quadro 1 e as de cada estudo individual, descritas nos quadros 2 a 7. Os riscos de viés de cada estudo individual serão demonstrados nos quadros de 10 a 16, em 4.4.(Riscos de viés nos estudos incluídos).

**Quadro 1- Estudos incluídos na análise qualitativa**

Estudo	Ano	Pacientes	Quimioterapia	Intervenção	Desfecho	Risco de viés
Daniele	2001	70 com Câncer colorretal	5- fluorouracil/ Ac. Folínico	Glutamina oral	Absorção Permeabilidade Intestinal Diarreia	Baixo, porém com tendenciosidade na redação do texto e outro vieses.
Karthaus	2004	56 com Câncer colorretal Avançado	Irinotecano Cpt 11 (125mg/ m2 semanal)	Budesonida	Profilaxia da diarreia	Baixo, porém com tendenciosidade na redação do texto e outro vieses.
Jong	2006	75 com Câncer gástrico, colorretal e de origem indeterminada	Irinotecano Cpt11 (350 mg/ m2 - 21 dias)	Neomicina	Farmacodinâmica do irinotecano em relação ao UGT1A1*28 náusea, vômito, diarreia, leucopenia	Baixo, porém com tendenciosidade na redação do texto e outro vieses.
Östelund	2007	150 com Câncer colorretal avançado	5 fluorouracil/ Ac. Folínico oferecidos no protocolo do Gramont ou do Mayo.	Lactobacilus Suplemento com fibras	Toxicidade dos protocolos, Continuidade da quimioterapia, estomatite, diarreia.	Baixo, porém com tendenciosidade na redação do texto e outro vieses.
Li	2009	44 com Câncer Gástrico/ Colorretal	Protocolo FAM para câncer gástrico ou Protocolo FOLFOX para câncer Coloretal	Glutamina Endovenosa	Náusea Vômito Diarreia Toxicidade hematológica	ALTO
Zachariah	2009	215 com Câncer anorretal	5-fluorouraci, mitomicina, Capecitabina	Octreotide	Diarreia Qualidade de vida	Baixo, porém com tendenciosidade na redação do texto e outro vieses.

**Quadro 2 - Características do estudo de Daniele e colaboradores (2001)**

<b>Daniele e colaboradores 2001</b>	
<b>Método</b>	Ensaio clínico randomizado duplo cego
<b>Pacientes</b>	70 pacientes com câncer colorretal em quimioterapia com 5-Fluorouracil (450mg/m <sup>2</sup> ) e ácido folínico ( 100mg/m <sup>2</sup> ) IV D1 a5
<b>Intervenção</b>	Glutamina oral (18 g/dia)(n=29) ou placebo(n=33), por 15 dias
<b>Desfecho</b>	Os desfechos primários foram a Absorção intestinal (AI) - Teste Excreção da D-xylose urinária e a permeabilidade intestinal(PI) - Teste da celbiose-manitol. Os desfechos secundários envolveram a duração da diarreia, a anotação do paciente sobre o número de evacuações e quantidade de loperamida ingerida.

**Quadro 3 - Características do estudo de Karthaus e colaboradores (2004)**

<b>Karthaus e colaboradores 2004</b>	
<b>Método</b>	Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado
<b>Pacientes</b>	56 Câncer colorretal avançado recebendo irinotecano,125mg/m <sup>2</sup> semanal
<b>Intervenção</b>	Budesonida 3 mg oral(n=27) 3 vezes ao dia vs Placebo(n=29)
<b>Desfecho</b>	Diarreia
<b>Resultados</b>	Menor frequência de evacuação no grupo budesonida; menor duração da diarreia no grupo budesonida.

**Quadro 4- Características do estudo de Jong e colaboradores (2006)**

<b>Jong e colaboradores 2006</b>	
<b>Método</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>Pacientes</b>	62 pacientes com câncer gástrico, colorretal, origem indeterminada e outras origens utilizando Irinotecano: 350 mg/m <sup>2</sup> 21 dias
<b>Intervenção</b>	Neomicina oral ( n=28)(660 mg 3 vezes ao dia, por 3 dias, iniciando D2) ou placebo(n=34)
<b>Desfecho</b>	Verifica se o Genotype UGT1A1*28 ( variante homozigose) vai diminuir o clearance SN38 e influenciar na diarreia.
<b>Resultados</b>	A presença de 1 alelo do UGT1A1*28 associa-se à diarreia tardia (p = 0,03) e dobra a incidência de diarreia 2-3 ( 69.2% vs 34.5%; p=.01); a incidência e severidade da diarreia não mudam com a neomicina, independente do grupo genético.

**Quadro 5 - Características do estudo de Österlund e colaboradores (2007)**

<b>Österlund e colaboradores 2007</b>	
<b>Método</b>	Ensaio prospectivo, randomizado fase III
<b>Pacientes</b>	Câncer colorretal Dukes b e c ou metastático em uso de quimioterapia adjuvante e radioterapia loco-regional, protocolo com 5-fluoracil/ ac folínico semanal ou D1 a 5.
<b>Intervenção</b>	Protocolo Gramont (Fluoracil semanal) (n=75) ; protocolo Clinical Mayo (Fluorouracil D1 a 5)(n=75); Lactobacilus rhamnosus GG (n=98)ou placebo(n=52); suporte nutricional contendo fibra Guar Gum
<b>Desfecho</b>	Constatação de qual protocolo está associado a mais diarreia; diarreia
<b>Resultados</b>	Diarreia grau 3 e 4 ocorreu em 87% Clinical Mayo e 47% Gramont (p< 0,0001); o grupo que utilizou Lactobacilus teve menos diarreia grau 3 e 4 ( 22 vs 37%;p=0,027); a adição de fibra não influenciou na toxicidade gastrointestinal.



**Quadro 6 - Características do estudo de Li e colaboradores (2009)**

<b>Li e colaboradores 2009</b>	
<b>Método</b>	Ensaio randomizado Cross-over
<b>Pacientes</b>	44 pacientes, sendo Câncer colorretal (14) utilizando o protocolo FOLFOX e Câncer gástrico (30) utilizando o protocolo FAM
<b>Intervenção</b>	Alanil-glutamina endovenosa profilática 20 g (0.3 g/kg/dia) (n=22) ou placebo(n=22).
<b>Desfecho</b>	Náusea, vômito e diarreia; Concentração plasmática de glutamina; concentração plasmática de endotoxina.
<b>Resultados</b>	Maior náusea, vômito e diarreia no grupo controle(p< 0.05); maior concentração plasmática de glutamina no grupo glutamina (p<0.05); maior Concentração plasmática de endotoxina no grupo controle( p<0.05)

**Quadro 7 - Características do estudo de Zachariah e colaboradores (2009)**

<b>Zachariah e colaboradores 2009</b>	
<b>Método</b>	Ensaio prospectivo, randomizado, fase III
<b>Pacientes</b>	Câncer de reto e canal anal que se submeteram à radioterapia e à quimioterapia com Mitomicina, 5-Fluorouracil, Capecitabina.
<b>Intervenção</b>	Octreotide 30 mg (118) ou Placebo(115)
<b>Desfecho</b>	Primário: Diarreia Secundário: adesão ao tratamento, qualidade de vida, utilização de serviços de saúde, função intestinal do paciente
<b>Resultados</b>	Não houve impacto na melhora da diarreia e qualidade de vida.

#### 4.3 Características dos estudos excluídos

Foram considerados para exclusão 15 estudos, sendo, 12 por não preencherem os critérios de inclusão (Quadro 8) e 3 por não terem sido publicados(Quadro 9)

**Quadro 8 – Estudos excluídos por não preencherem os critérios de inclusão**

<b>Meropol</b>	1998	Série de casos com octreotide
<b>Goumas</b>	1998	Estudo prospectivo com pacientes com câncer colorretal e cabeça e pescoço usando 5-fu, comparando doses diferentes de octreotide
<b>Fahlke</b>	1999	Ensaio clínico prospectivo não randomizado
<b>Doffour</b>	2002	Série de casos com sucralfate e nifuroxadine
<b>Tsavaris</b>	2003	Série de casos com diferentes doses de amifostina
<b>Pan</b>	2004	Série de casos com glutamina
<b>Dorval</b>	2005	Série de casos com acetorfan
<b>Dranitsaris</b>	2005	Análise de custo
<b>Rosenoff</b>	2006	Ensaio clínico randomizado comparando diferentes doses de octreotide
<b>Lenfers</b>	2009	Série de casos com budesonida
<b>Bathacarya</b>	2009	Revisão de literatura
<b>Blesa</b>	2009	Série de casos com neomicina

**Quadro 9 – Estudos excluídos por não terem sido publicados**

Nct 00037180	2008	Estudo randomizado, avaliando eficácia e segurança do celocoxib X Placebo na diarreia associada à quimioterapia com irinotecano, fluoracil e ac folínico
NCT 00582426	<b>2012</b>	Estudo randomizado fase III, multicêntrico, em pacientes com câncer colorretal e Diarreia Induzida pela Quimioterapia, para todos os protocolos. Octreotide X placebo. Não houve diferença nos grupos. Novartis.
NCT 00003225	2012	Avaliar a proteção da toxicidade do irinotenano com Ethyol. Não finalizado

#### 4.4. Riscos de viés nos estudos incluídos

Os riscos de viés de cada estudo estão apresentados e descritos no quadro 10 a 16.

**Quadro 11. Risco de viés do estudo de Danieli e colaboradores 2001**

<b>Viés</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
A sequência de randomização foi adequada?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	Randomização realizada por computador orientado pelo objetivo do tratamento quimioterápico (adjuvante/paliativo) como uma variável estratificada.
Ocultação de alocação?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	Pacientes randomicamente alocados por telefonema da central do estudo.
Cegamento?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	Pacientes, médicos e estaticistas eram blindados em relação ao tratamento fornecido. A Glutamina e placebo foram obtidos em uma indústria farmacêutica com as características organolépticas idênticas.
Dados de desfecho incompletos reportados?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	O tamanho de amostra calculado foi de 70 pacientes, mas foram analisados 62 pacientes, sendo relatados os desfechos incompletos.
Tendenciosidade na redação do texto?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	A diarreia não foi usada para o cálculo da amostra, mas sim a absorção de d-xilose. O trabalho não considerava a diarreia com um desfecho primário. No resultado a melhora da diarreia não apresentava um valor p significativo. Mesmo assim, na discussão sugere-se que a glutamina diminui a duração e severidade da diarreia, pelo aumento de consumo de loperamida no grupo placebo, como medicação de resgate.
Livre de outros riscos de viés?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	O uso da loperamida pode atuar como fator de confusão. Limitado a 1 ciclo de quimioterapia.

**Quadro 12. Risco de viés do estudo de Karthaus e colaboradores 2004**

<b>Viés</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
A sequência de randomização foi adequada?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	Método de randomização de blocos permutados com o tamanho de bloco de quatro. Conforme o número de randomização e a lista de randomização, eles receberiam budesonida ou placebo.
Ocultação de alocação?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	A lista de randomização foi preparada antes do estudo. Os pacientes eram alocados pelo número consecutivo da randomização na ordem temporal do recrutamento em cada centro, para budesonida ou placebo.
Cegamento?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	Descrito como estudo duplo cego. As capsulas com budesonida ou placebo eram ingeridas inteiras, sem mastigar, e embaladas em blisters pela indústria farmacêutica, para evitar que participantes e investigadores previssem qual intervenção seria dada ao participante.
Dados de desfecho incompletos reportados?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	O tamanho de amostra calculada era de 84 pacientes. Foram avaliados 56 pacientes, pois decidiram não avaliar toda a amostra porque com 42 pacientes analisados perceberam que o grupo da budesonida não era superior sobre o placebo.
Tendenciosidade na redação do texto?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	Sugerem o uso da budesonida na prevenção da diarreia induzida pelo CPT - 11. Embora a prevenção da diarreia fosse maior no grupo da budesonida, o benefício não alcançou níveis significantes ( $p = 0.257$ ).
Livre de outros riscos de viés?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	Houve menor incidência de diarreia no grupo placebo do que o assumido no cálculo do tamanho da amostra, cuja razão poderia ser o uso de medicações concomitantes, como anti eméticos e atropina, neste grupo, podendo ser fator de viés de confusão.

**Quadro 13. Risco de viés do estudo de Jong e colaboradores (2006)**

<b>Viés</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
A sequência de randomização foi adequada?	<b>sim</b>	<b>baixo</b>	A randomização era feita por desenho em bloco, com o comprimento variado e estratificado de acordo com cada instituição.
Ocultação de alocação?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	Os pacientes eram randomizados em braço A (irinotecano com neomicina) e B (irinotecano com placebo) por um estatístico independente e encaminhados para um farmacêutico
Cegamento?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	O clínico coordenador, o oficial de registro, o médico e o paciente não eram informados do braço do tratamento em que o paciente estava randomizado. As cápsulas contendo neomicina ou placebo eram produzidas, blindadas e numeradas na farmácia do hospital, depois distribuídas para o centro dos participantes.
Dados de desfecho incompletos reportados?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	A amostra calculava a necessidade de 60 pacientes. Foram convocados 75 pacientes e analisados 62, com descrição do motivo de exclusão dos mesmos.
Tendenciosidade na redação do texto?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	Os resultados, quanto à melhora da diarreia no grupo que utilizou a neomicina, não tiveram um valor de p estatisticamente significativo. Mesmo assim eles sugerem que a neomicina pode potencialmente reduzir a diarreia tardia induzida pelo irinotecano maior que grau 2.
Livre de outros riscos de viés?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	O uso de Loperamida e ciprofloxacina foram fatores de confusão. Na amostra há pacientes com câncer gástrico e os dados para câncer colorretal não foram demonstrados de forma isolada.

**Quadro 15 – Risco de viés do estudo de Östelund e colaboradores (2007)**

<b>Viés</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
A sequência de randomização foi adequada?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	Técnica de minimização pelo computador, com randomização 1:1 quanto ao protocolo de quimioterapia a ser usado, o uso de lactobacilos e de suporte nutricional com fibras.
Ocultação de alocação?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	O grupo de alocação foi cegado antes das intervenções serem atribuídas.
Cegamento?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	Estudo “Open-label”, ou seja, os avaliadores sabiam da intervenção utilizada.
Dados de desfecho incompletos reportados?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	Calculou amostra de 150 participantes. Analisaram 148 pacientes e descreveram os motivos da exclusão. Não houve perda de segmento.
Tendenciosidade na redação do texto?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	Apesar de eles mesmos descreverem que o não cegamento do estudo teria influenciado no resultado, eles aconselham o uso do lactobacilo.
Livre de outros riscos de viés?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	O uso de protocolo de quimioterapia que não utiliza oxaliplatina, irinotecano e capecitabina é uma limitação deste estudo. O não controle com placebo e o não cegamento podem ter influenciado na avaliação dos efeitos adversos.

**Quadro 12 – Risco de viés do estudo de LI e colaboradores( 2009)**

<b>Viés</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
A sequência de randomização foi adequada?	<b>Não descrito</b>	<b>Indeterminado</b>	Ensaio randomizado “crossover”, e o paciente recebe as duas intervenções, a randomização não seria prejudicial.
Ocultação de alocação?	<b>Não descrito</b>	<b>Indeterminado</b>	Não descreve o mecanismo de ocultação da alocação
Cegamento?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	Não teve grupo placebo, pois foi um estudo “crossover”, onde usavam a glutamina endovenosa ou não. Os dados eram avaliados por um médico.
Dados de desfecho incompletos reportados?	<b>Não descrito</b>	<b>Indeterminado</b>	Não descreve o tamanho da amostra ou se houve exclusão de paciente durante a análise.
Tendenciosidade na redação do texto?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	Indicam o uso da glutamina profilática, apesar de o desenho do estudo não ser adequado.
Livre de outros riscos de viés?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	Inclui paciente com câncer gástrico na amostra e não apresenta dados isolados para câncer colorretal.

**Quadro 16- Zachariah e colaboradores( 2009)**

<b>Viés</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
A sequência de randomização foi adequada?	<b>sim</b>	<b>baixo</b>	Descrito como ensaio clínico controlado por placebo, duplo cego , randomizado, e tem referência de como se fez a sequência de alocação.
Ocultação de alocação?	<b>Não descrito</b>	<b>Indeterminado</b>	Descrito como ensaio clínico controlado por placebo, duplo cego, randomizado.
Cegamento?	<b>Não descrito</b>	<b>Indeterminado</b>	Descrito como ensaio clínico controlado por placebo, duplo cego, randomizado.
Dados de desfecho incompletos reportados?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	Descrito no diagrama de Consorte.
Tendenciosidade na redação do texto?	<b>Sim</b>	<b>Baixo</b>	Não indica a intervenção, sabendo que ela não resultou em melhora da diarreia.
Livre de outros riscos de viés?	<b>Não</b>	<b>Alto</b>	Inclui tumores de reto e canal anal. Todos fizeram radioterapia. Dados sobre câncer retal não apresentados de forma isolada.

#### **4.5. Síntese dos resultados**

Não foi possível realizar a análise quantitativa planejada (meta-análise), bem como a análise de subgrupo, análise de sensibilidade e avaliação da heterogeneidade. Foi apresentada somente a análise qualitativa descrita acima.



## **5.DISSCUSSÃO**

### **5.1. Dos resultados**

Os autores encontraram 6 ensaios clínicos randomizados que podiam ser incluídos. A grande heterogeneidade não permitiu a meta-análise e permitiu somente análise qualitativa. A eficácia e a segurança das diferentes intervenções farmacológicas no tratamento da Diarreia Induzida pela Quimioterapia em pacientes com Câncer Colorretal não ficaram definidas.

### **5.2. Integralidade e aplicabilidade das provas**

A diarreia induzida pela quimioterapia é importante toxicidade em pacientes com câncer colorretal, mas não há evidência sobre qual seria a melhor intervenção usada para tratá-la.

### **5.3. Qualidade da evidência**

Os estudos randomizados incluídos tiveram grande heterogeneidade entre eles, não permitindo a meta-análise

### **5.4. Risco de viés nesta revisão**

Os autores tentaram encontrar todos os estudos com intervenção para redução de diarreia em pacientes que recebem quimioterapia para câncer colorretal em sua busca em bases de dados eletrônicos.

### **5.5 Concordância e discordâncias com outros estudos nesta área**

Embora existam artigos de revisão de literatura (Stein 2010, Saltz,2003) e consenso (Maroun,2007) que indiquem a Loperamida e o Octreotide no tratamento da Diarreia Induzida pela Quimioterapia, estes protocolos não se baseiam em ensaios clínicos ou revisões de boa qualidade.

O octreotide é citado nestas revisões e consensos porque há um estudo clínico randomizado com quarenta pacientes com diarreia induzida pela quimioterapia, usando loperamida versus octreotide, com redução do tempo da diarreia no grupo do octreotide de 6,1 para 3,4 dias (Gebbia, 1993).

Os artigos apresentados nesta revisão sistemática sobre a utilização do Octreotide demonstraram uma dose administrada semelhante, mas não havendo, porém, melhora da diarreia. Estes artigos foram descritos no quadro 18.

**Quadro 18: Artigos que avaliavam uso do octreotide no tratamento da diarreia induzida pela quimioterapia**

Zachariah 2010	Anal ou retal	Fluoracil e mitomicina	Octreotide lar 30mcg versus placebo	Não houve melhora
Goumas 1998	Ccr e c&p, sendo 59 pacientes total  9 eram c+p	5 fluorouracil semanal, d1 a 5  Cisplatina+ 5fluorouracil	Octreotide 100 mcg( 0,1 mg) ou 500 mcg(o.5 mg) sc 3 x dia, q corresponde a Octreotide Lar de 10 Ou 30 mg	Houve melhora da diarreia no grupo do octreotide 500 mcg sc 3 vezes ao dia, que corresponde ao lar 30 mg
Rosenoff 2006	Câncer colorretal 147 pacientes	5 fluorouracil e leucovorin	Octreotide 30 ou 40 mcg ao dia	Sem diferença estatisticamente significante, embora o grupo do 40 mg tenha apresentado menos diarreia
NCT 000582426  Larcid trial	139 pacientes com câncer de colorretal	Tratamento adjuvante ou paliativo com 5 fluorouracil, capecitabina, irinotecano , oxaliplatina	Octreotide Lar 30 mcg a cada 21 dias versus placebo	Não houve melhora

## **6 CONCLUSÃO DOS AUTORES**

### **6.1 Implicações para a prática**

Apesar de o baixo poder estatístico, os autores encontraram evidências de que o Lactobacilo e a Glutamina podem ser usados na tentativa de controlar a diarreia, pois têm baixo custo e boa aderência.

### **6.2 Implicações para a pesquisa**

Seria necessário um ensaio clínico prospectivo randomizado e controlado com ênfase na diarreia como desfecho primário, que pudessem descrever a melhor intervenção medicamentosa para a Diarreia Induzida pela Quimioterapia, melhor intervenção de acordo com o protocolo de quimioterapia. Os futuros ensaios clínicos deveriam descrever as mudanças no protocolo de quimioterapia, número de óbitos durante a quimioterapia e o custo do tratamento. Como houve evidência do uso de Lactobacilo e Glutamina na melhora da diarreia, porém com baixo poder estatístico, estas intervenções poderiam mais ser alvo de mais estudos.

## **7. REFERÊNCIAS**

### **AJCC 2010**

American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Handbook, 7<sup>th</sup> ed. from the AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer; 2010.

### **Arbuckle 2000**

Arbuckle RB, Huber SL, Zacker C. The consequences of diarrhea occurring during chemotherapy for colorectal cancer: a retrospective study. *Oncologist* 2000;5:250-9.

**Arnold 2005**

Arnold RJG, Gabrail H, Raut M, Kim, Sung JCY, Zhou Y. Clinical implications of chemotherapy-induced diarrhea in patients with cancer. *J Support Oncol.* 2005;3(3):227-32.

**Battacharya 2009**

Battacharya S, Vijayasekar C, Worlding J, Mathew G. Octreotide in chemotherapy induced diarrhoea in colorectal cancer : a review article. *Acta Gastroenterol Belg* 2009; 72(3):289-95.

**Blesa 2009**

Blesa JMG, Candel VA, Marco GM, Castro CG, Pulido EG. Secondary prevention of CPT-11-induced delayed diarrhea with neomycin. *Cancer Ther.* 2009;7:282-7.

**Benson 2012**

Benson AB, Bekaii Saab T, Chan E, Chen Y, Choti MA, Cooper HS. Clinical Guidelines in Oncology Colon Cancer. Version 3.2012[Internet]. Fort Washington: NCCN ( National Comprehensive Cancer Network); 2012 [cited 12/04/2012]. Available from:

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).

**Bowen 2007**

Bowen JM, Stringer AM, Gibson RJ, Yeoh ASJ, Hannam S, Keefe DMK. VSL#3 Probiotic treatment reduces chemotherapy-induced diarrhea and weight loss. *Cancer Biol & Ther.* 2007;6(9):1449-54.

**Bragalone 2012**

Bragalone DL. Drug information Handbook for Oncology. 10a ed. Hudson: Lexicomp; 2012.

#### **Brunton 1996**

Brunton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman A G, editor(s). The pharmacological basis of therapeutics. 9th Ed. New York: McGraw-Hill; 1996.p.917-36.

#### **Cherny 2008**

Cherny NI. Management of adverse effects of treatment: diarrhea and constipation. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg S A, editor Cancer principles & practice of Oncology. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. V.2, p.2646-51.

#### **Cohen 1960**

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educ Psychol Meas. 1960;20:37-46.

#### **Daniele 2001**

Daniele B, Perrone F, Gallo C, Pignata S, De Martino S, De Vivo R, et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomized trial. Gut. 2001;48:28-33.

#### **de Leon 2004**

de Leon MP, Marino M, Benatti P, Rossi G, Menigatti M, Pedroni M, et al. Trend of incidence, sub site distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialized cancer registry. Ann Oncol 2004;15:940-6.

**Deeks 2008**

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0. [Expected sep 2008]. Chichester: John Wiley & Sons;2008. Chap.9, p.391-432.

**Delia 2007**

Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhoea. *World J Gastroenterol.* 2007;13(6):212-5.

**Di Fiori 2007**

Di Fiore F, Van Cutsem E. Acute and long-term gastrointestinal consequences of chemotherapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(1):113-24.

**Dorland 2004**

Novak PD. *Dorland Pocket Medical Dictionary.* 26<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2004

**Dorval 1995**

Dorval ED, Regimbeau C, Gamelin E, Picon L, Bérard H. Effect of enkephalinase inhibition on acute chemotherapy-induced diarrhoea in man: results of a pilot study. *Gastroenterol Clin Biol.* 1995;19:27-30.

**Dranisaris 2005**

Dranisaris G, Maraun J, Shah A. Estimating the cost of illness in colorectal cancer patient who were hospitalised for severe chemotherapy-induced diarrhoea. *Can J Gastroenterol.*;19(2):83-7.

**Duffour 2002**

Duffour J, Gourgou S, Seitz JF, Senesse P., Boutet O, Castera D, et al. Efficacy of prophylactic Anti-diarrhoeal treatment in patients receiving Campto for advanced Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2002;22:3727-32.

**Fahlke 1999**

Fahlke J, Ridwelski K, Lippert H. High-dose therapy with combined 5-fluorouracil and folinic acid with and without amifostine in the treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorect Dis.* 1999;14:128-30.

**Gebbia 1993**

Gebbia V, Carreca I, Testa A, Valenza R, Curto G, Cannata G, et al. Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy. *Anticancer Drugs.* 1993;4:443-5.

**Gibson 2006**

Gibson RJ, Keefe DM. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: Mechanisms of damage and prevention strategies. *Support Care Cancer.* 2006;14:890-900.

**GLOBOCAN 2008**

International Agency of Research in Cancer. World Health Organization. Incidence and mortality in world in colorectal cancer. Lyon:WHO;2008.

**Goodwin 2009**

Goodwin RA, Asmis TR. Overview of systemic therapy for colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(4):251-6.

**Goumas 1998**

Goumas P, Naxakis S, Christopolou A, Chrysanthopoulos C, Nikolopoulou V, Kalofonos HP. Octreotide acetate in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea. *Oncologist*.1998;3:50-3.

**Grem 1987**

Grem JL, Shoemaker DD, Petrelli NJ, Douglass HO Jr. Severe and fatal toxic effects observed in treatment with high- and low-dose leucovorin plus 5-fluorouracil for colorectal carcinoma. *Cancer Treat Rep*. 1987;71(11):1122.

**Higgins 2008**

Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins, JPT, Greens S, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester: John Wiley & Sons; 2008.p.187-241

**Higgins 2008a**

Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG. Special Topics in statistics. In: Higgins, JPT, Greens S, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester: . John Wiley & Sons; 2008.Chap.16, p 481-529.

**Higgins 2009**

Higgins JPT, Deeks JJ. Selecting studies and collecting data [Internet]. In: *Cochrane Handbook for Systematic Review intervention Version 5.0.2*[updated September 2009]. The Cochane Collaboration, 2008. Oxford: Wiley & Blackwell.Available from: [www.cochane.org](http://www.cochane.org).



**Jansman 2001**

Jansman FG, Sleijfer DT, de Graaf JC, Coenen JL, Brouwers JR. Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer. *Drug Safe.* 2001;24:353-67.

**Jonker 2008**

Jonker DS, Maroun KJ. Adjuvant systemic chemotherapy for stage II and III colon cancer following complete resection. Guideline Recommendations. Cancer Care Ontario Evidence-Based Series # 2-29; Toronto: Cancer Care Ontario; 2008.

**Kehrer 2001**

Kehrer DFS, Sparreboom A, Verweij J. Modulation of irinotecan-induced diarrhea by cotreatment with Neomycin in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2001;7:1136-41.

**Kornblau 2005**

Kornblau S, Benson AB, Catalano R, Champlin RE, Engelking C, Field M, et al. Management of cancer treatment-related diarrhea. Issues and therapeutic strategies. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19;2:118-29.

**Lau 2006**

Lau J, Ioannidis JPA, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *BMJ.* 2006;333(7568):597-600.

**Lenfers 1999**

Lenfers BHM, Loeffler TM, Droege GM, Hausamen TU. Substantial activity of budesonide in patients with irinotecan (CPT-11) and 5-fluorouracil induced diarrhoea and failure of loperamide treatment. *Ann Oncol.* 1999;10:1251-3.

**Li 2009**

Li Y, Ping X, Yu B, Liu F, Ni X, Li J. Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy - a randomized crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:452-8.

**Maroun 2007**

Maroun JA, Anthony LB, Blais N, Burkes R, Dowden SD, Dranitsaris G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhoea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Current Oncol.* 2007;14:13-20.

**Merla 2012**

Merla A, Goel S. Novel drugs targeting the epidermal growth factor receptor and its downstream pathways in the treatment of colorectal cancer: a systematic review. *Chemother Res Pract* 2012; 38717-2. doi: 10.1155/2012/387172.

**Meropol 1998**

Meropol NJ, Blumenson LE, Creaven PJ. Octreotide does not prevent diarrhea in patients treated with weekly 5-Fluorouracil plus high-dose leucovorin. *Am J Clin Oncol.* 1998;21:135-8.

**Michael 2004**

Michael M, Brittain M, Nagai J, Feld R, Hedley D, Oza A, et al. Phase II Study of Activated Charcoal to Prevent Irinotecan-Induced Diarrhea. *Clin Oncol*; 2004;22(21):4410-17.

**Moher 2009**

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009;6(7):1-6.

**NCCN Guideline**

Benson AB, Bekaii Saab T, Chan E, Chen Y, Choti MA, Cooper HS. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Guidelines in Oncology Colon Cancer( NCCN Guidelines) Colon Cancer Version 3.2012. Available in: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).

**NCI 2003**

National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events version 3.0 [Internet]. Washington: NCI; 2006. Available from :[http://ctep.cancer.gov/protocol\\_Development/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_30](http://ctep.cancer.gov/protocol_Development/electronic_applications/ctc.htm#ctc_30) August 9, 2006. [Other: ; Other: ]

**Oesterlund 2007**

Österlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, Saxelin M, A Ollus A, Valta P, et al. Lactobacillus Supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. Bri Cancer. 2007;97:1028-34.

**Pan 2004**

Pan CX, Loehrer P, Seitz D, Helft P, Juliar P, Ansari R, Pletcher W, et al. A Phase II Trial of Irinotecan, 5-Fluorouracil and Leucovorin Combined with Celecoxib and Glutamine as First-Line Therapy for Adv Colorectal Cancer Oncol. 2005;69:63-70.

**Petrelli 1987**

N Petrelli , Herrera L, Rustum Y, Burke P, Creaven P, Stulc J,et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1987;5(10):1559-65.

**Pitot 2000**

Pitot HC, Goldberg RM, Reid JM, Sloan JA, Skaff PA, Erlichman C, et al. Phase I Dose-finding and Pharmacokinetic Trial of Irinotecan Hydrochloride (CPT-11) Using a Once-Every-Three-Week Dosing Schedule for Patients with Advanced Solid Tumor Malignancy<sup>1</sup>. *Clin Cancer Res* 2000;6:2236-44.

**Richardson 2007**

Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhoea. *Oncol Pharm Pract.* 2007;13(4): 181-98.

**Saltz 1996**

Saltz L, Shimada Y, Khayat D. CPT-11 (irinotecan) and 5-fluorouracil: a promising combination for therapy of colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 1996;32(A):S24-31.

**Saltz 2003**

Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *Support Oncol.* 2003;1(1):35-46

**Sharma 2005**

Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *Lancet Oncol.* 2005;6(2):93-102.

**Stein 2010**

Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol.* 2010; 2(1):51-63.

**Stern 2003**

Stern J, Ippoliti C. Management of acute cancer treatment-induced diarrhoea. *Semin Oncol Nurs.* 2003;19:11-6.

**Sterne 2002**

Sterne JA, Juni P, Schulz KF, Altman DG, Bartlett C, Egger M. Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in 'meta-epidemiological' research. *Stat Med* 2002;21(11):1513-24.

**Stringer 2007**

Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, Logan RM, Yeoh ASJ, Keefe DMK. Chemotherapy induced mucositis: The role of gastrointestinal microflora and mucins in the luminal environment. *J Support Oncol.* 2007;10:79-83.

**Tsavaris 2003**

Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Zonios D, Papalambros E, Papantoniou N, et al. Amifostine, in a reduced dose, protects against severe diarrhea associated with weekly fluorouracil and folinic acid chemotherapy in advanced colorectal cancer: a pilot study. *Pain Symptom Manage* 2003;3:849-54.

**Wadler 1998**

Wadler S, Benson AB, 3rd, Engelking C, Catalano R, Field M, et al Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhoea. *J Clin Oncol.* 1998;16:3169-78.

## 8 ANEXO

### 8.1. Anexo A - Grupo de estadio do TNM (AJCC, 2010)

Estadio	Tamanho do tumor (T)	Linfonodos Regionais(N)	Metástase a distância
<b>0</b>	T In Situ	N0	M 0
<b>I</b>	T 1	N0	M 0
<b>IIA</b>	T2	N0	M 0
<b>IIB</b>	T3	N0	M 0
<b>IIIA</b>	T1 a T 3	N1	M 0
<b>IIIB</b>	T3 a T4	N1	M 0
<b>IIIC</b>	Qualquer T	N2	M 0
<b>IV</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

#### Tumor Primário (T)

TX Tumor primário não pode ser avaliado

T0 Sem evidência de tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*: intraepitelial ou invadindo lâmina própria

T1 Tumor invade submucosa

T2 Tumor invade muscular própria

T3 Tumor invade além da muscular própria na subserosa, ou dentro do tecido pericolônico ou perirretal não peritonizado.

T4 Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral

#### Linfonodo regional (N)

- NX Linfonodo regional não avaliado
- N0 Sem metástase em linfonodo regional
- N1 Metastase em 1 a 3 linfonodo regional
- N2 Metastase em 4 ou mais linfonodos

#### **Metástase a distância(M)**

- MX Metástase a distância não avaliada
- M0 Sem metástase a distância
- M1 Metástase a distância

#### **Tumor Residual (R)**

- R0 Ressecção completa com margens histologicamente negativas, sem tumor residual deixada após ressecção.
- R1 Ressecção incompleta, com margens histologicamente envolvidas, tumor microscópico remanescente pós ressecção de doença grosseira.
- R2 Ressecção incompleta, margens envolvidas ou doença visivelmente remanescente após a ressecção.

#### **Notas**

Os tumores In Situ incluem câncer confinado à membrana basal glandular (intraepitelial) ou lâmina própria (intramucosal) sem extensão pela muscular própria.

Invasão direta no T4 inclui invasão de outros segmentos do colorretal via serosa, por exemplo, a invasão de cólon sigmoide por tumor de ceco.

Tumor que adere a órgãos e estruturas, macroscopicamente, é classificado como T4. Se o tumor não é presente na adesão, microscopicamente, a classificação é T3.

Nódulo tumoral no tecido adiposo pericolônico do carcinoma primário sem evidência histológica de linfonodo residual no nódulo é classificado na categoria p N como metástase para linfonodo regional de tiver forma de linfonodo e contorno regular.

Se o nódulo tiver contorno irregular deve ser classificado na categoria T e codificado como V1 (invasão vascular microscópica) ou V2, se houver evidência a grosseira, porque há forte indício de invasão vascular venosa.

## 8.2. Anexo B - Grau de severidade de diarreia de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (NCI,2003)

Diarreia Grau I	<i>Grau 2</i>	<i>Grau 3</i>	<i>Grau 4</i>	<i>Grau 5</i>
<p>Aumento menor que 4 evacuações por dia sobre a basal.</p> <p>Aumento leve da demanda da ostomia comparada com a basal</p>	<p>Aumento de 4 - 6 evacuações ao dia sobre a basal; Indicação de hidratação endovenosa menor que 24 horas.</p> <p>Aumento moderado na demanda da ostomia comparada com a basal</p>	<p>Aumento maior que 7 evacuações por dia sobre a basal; incontinência.</p> <p>Fluido endovenoso por mais de 24 horas.</p> <p>Grande aumento na demanda da ostomia comparado com o basal</p>	<p>Consequências limitantes à vida, como colapso hemodinâmico.</p>	<p>óbito</p>

## 9. Contribuição dos autores

- da Silveira RFM: Desenhou a revisão, realizou a busca literária, selecionou os resultados dos estudos, organizou acesso aos artigos, selecionou os artigos usando critério de elegibilidade, avaliou a qualidade destes artigos, extraiu dados destes artigos, contactou os autores dos artigos para informação adicional, supriu dados adicionais relacionados ao artigo, obteve e selecionou dados de artigos não publicados, acrescentou dados usando o software RevMan, analisando- os;



- de Oliveira Carvalho PE: Desenhou e coordenou a revisão, selecionou os artigos usando os critérios de elegibilidade, forneceu perspectivas metodológicas, forneceu perspectiva clínica, , forneceu perspectiva política, avaliou a qualidade dos artigos, extraiu dados dos artigos e escreveu o protocolo da revisão;
- Cataneo AJM: Aconselhou toda a revisão.

## **10. Declaração de conflito de interesses**

Não houve conflitos.

## **11. Fontes de Financiamento**

**Fapesp** - Auxílio à Pesquisa - Projeto de Pesquisa Regular

Processo nº: 2011/24163-0

Vigência: 01/07/12 a 30/06/13

## Interventions for reducing diarrhoea in patients receiving chemotherapy for colorectal cancer [protocol]

da Silveira Renata FM, de Oliveira Carvalho Paulo Eduardo, Cataneo Antonio José Maria

This protocol should be cited as: da Silveira Renata FM, de Oliveira Carvalho Paulo Eduardo, Cataneo Antonio José Maria. Interventions for reducing diarrhoea in patients receiving chemotherapy for colorectal cancer (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2013.

### Background

### Objectives

To evaluate the effectiveness and safety of different pharmacological interventions to treat chemotherapy induced diarrhoea in patients with colorectal cancer.

### Criteria for considering studies for this review

#### Types of studies

Randomised controlled trials comparing different pharmacological interventions to treat chemotherapy induced diarrhoea in patients with colorectal cancer.

#### Types of participants

Patients with CRC and chemotherapy induced diarrhoea, randomised to different interventions for the treatment of diarrhoea.

#### Types of intervention

Intervention

Any drug used alone or associated to other drug for treatment DIC

.Control

The use of other drug or placebo or no intervention.

#### Types of outcome measures

Types of outcome measures

Primary outcome:

Reduction or cessation of diarrhoea. (Since there is no consensus on how to grade and quantify diarrhoea we will accept any method presented in the studies)

Changes in the chemotherapy protocol (dose reduction, treatment delay, changes drugs, discontinuation of the chemotherapy, etc).

Death during chemotherapy

Secondary outcome:

Cost of treatment.

Any adverse effect attributed to the intervention

Hospitalization during chemotherapy.

# Search strategy for identification of studies

## Search methods for identification of studies

The search strategies will be:

- 1) CLib ( Appendix 3 )
- 2) Medline (1950 to present) ( Appendix 4 )
- 3) Embase (1974 to present) ( Appendix 5 )

## Acknowledgements

### Acknowledgements

Henning Keinke Andersen, Managing Editor from the CCCG

Susse Wegeberg, Trials Search Coordinator from the CCCG

## Notes

## References

### Additional references

#### AJCC 2010

In: AJCC CANCER STAGING HANDBOOK From the AJCC Cancer Staging Manual - AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER Springer, 2010:-.

#### Arbuckle 2000

Arbuckle RB, Huber SL, Zacker C. The Consequences of Diarrhea Occurring During Chemotherapy for Colorectal Cancer:A Retrospective Study. *The Oncologist* 2000;5:250-259.

#### Arnold 2005

Arnold RJG, Gabrail H, Raut M, Kim , Sung JCY, Zhou Y. Clinical Implications of Chemotherapy-Induced Diarrhea in Patients With Cancer. *www.SupportiveOncology.net* ;3:227-232.

#### Bowen 2007

Bowen JM, Stringer AM, GibsonRJ , Yeoh ASJ, Hannam S, Keefe DMK. VSL#3 Probiotic Treatment Reduces Chemotherapy-Induced Diarrhea and Weight Loss. *Cancer Biology & Therapy* ;6:1449-1454.

#### Brunton 1996

Brunton , LL . Agents affecting gastrointestinal water flux and motility;emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman A G, editor(s). *The Pharmacological Basis of Therapeutics United States of America: McGraw-Hill*, 1996:917-936.

#### Cherny 2008

Cherny NI. Management of Adverse Effects of Treatment- Diarrhea and Constipation. In: Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg S A, editor(s). *Cancer Principles & Practice of Oncology Vol. Two*, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:2646-2651.

#### Cohen 1960

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960;20:37-46.

#### Daniele 2001

Daniele B, Perrone F, Gallo C, Pignata S, Martino S, Vivo R, Barletta E, Tambaro R, Abbiati R, D'Agostino L. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2001;48:28-33 2001;48:28-33.

#### de Leon 2004

Leon MP, Marino M, Benatti P, Rossi G, Menigatti M, Pedroni M, Gregorio C, Losi L, Borghi F, Scarselli A, Ponti G, Roncari B, Zangardi G, Abbati G, Ascari E, Roncucci L. Trend of incidence, sub site distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Annals of Oncology* 2004;15:940-946.

#### Deeks 2008

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. 2008:-.

**Delia 2007**

P Delia, G Sansotta, V Donato, P Frosina, G Messina, C De Renzis , G Famularo. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhoea. *World J Gastroenterol* ;13:212-215.

**Di Fiori 2007**

Fiore F, Cutsem E. Acute and long-term gastrointestinal consequences of chemotherapy.. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* ;23(1):113-24.

**Dorland 2004**

Patricia D. Novak. In: *Dorland Pocket Medical Dictionary* ISBN 85-7241-521-1: Elsevier:-.

**Dranisaris 2005**

Dranisaris G.. Maraun J, Shah , A . Estimating the cost of illness in colorectal cancer patient who were hospitalised for severe chemotherapy-induced diarrhoea. *Can J Gastroenterol* ;19:83-87.

**Gibson 2006**

Gibson RJ, Keefe DM. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: Mechanisms of damage and prevention strategies.. *Support Care Cancer* 2006;14:890-900.

**GLOBOCAN 2008**

Incidence and Mortality in World in Colorectal Cancer. 2008:-.

**Goodwin 2009**

Goodwin RA, Asmis TR. Overview of Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *CLINICS IN COLON AND RECTAL SURGERY* 2009;22:251-256.

**Grem 1987**

Grem JL, Shoemaker DD, Petrelli NJ, Douglass HO. Severe and fatal toxic effects observed in treatment with high- and low-dose leucovorin plus 5-fluorouracil for colorectal carcinoma. *Cancer Treat Rep* ;71:1122-.

**Higgins 2008**

Higgins JTP, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* John Wiley & Sons: Higgins JTP; Green S, 2008:-.

**Higgins 2008a**

Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG. Chapter 16: Special Topics in statistics. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* John Wiley & Sons: Higgins JPT; Green S, 2008:-.

**Higgins 2009**

Higgins JPT, Deeks JJ. Selecting studies and collecting data. In: *Cochrane Handbook for Systematic Review Intervention* Version 5.0.2[updated September 2009]. The Cochane Collaboration, 2008. Available from [www.cochane.org](http://www.cochane.org) Wiley & Blackwell Ltd.:-.

**Jansman 2001**

Jansman FG, Sleijfer DT, Graaf JC, Coenen JL, Brouwers JR. Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer. *Drug safe* 2001;24:353-367.

**Jonker 2008**

Jonker DS, Maroun KJ. Adjuvant Systemic Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection.. 2008:-.

**Kehrer 2001**

Kehrer DFS, Sparreboom A, Verweij J. Modulation of Irinotecan-Induced Diarrhea by Cotreatment with Neomycin in Cancer Patients. *Clinical Cancer Research* ;7:1136-1141.

**Kornblau 2005**

Kornblau S, Benson AB, Catalano R, Champlin RE, Engelking C, Field M, Ippoliti C, Lazarus HM, Mitchell E, Rubin J, Stiff PJ, Vokes E, Wadler S. Management of cancer treatment-related diarrhea. Issues and therapeutic strategies.. *J Pain Symptom Manage*. 2000 ;2:118-29.

**Lau 2006**

Lau J, Ioannidis JPA, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *BMJ* 2006;333:597-600.

**Lenfers 1999**

Lenfers BHM, Loeffler TM, Droege GM, Hausamen TU. Substantial activity of budesonide in patients with irinotecan (CPT-11) and 5-fluorouracil induced diarrhoea and failure of loperamide treatment. *Annals of Oncology* 1999;10:1251-1253.

**Maroun 2007**

Maroun JA, Anthony LB, Blais N, Burkes R, Dowden SD, Dranitsaris G, Samson B, Shah A, Thirlwell MP, Vincent MD, Wong R. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhoea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Current Oncology* 2007;14:13-20.

#### **Michael 2004**

Michael M, Brittain M, Nagai J, Feld R, Hedley D, Oza A, Siu L, Moore M.J. Phase II Study of Activated Charcoal to Prevent Irinotecan-Induced Diarrhea. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* ;22:4410-4417.

#### **NCCN Guideline**

NCCN Guideline. :-.

#### **NCI 2003**

Common Terminology Criteria for adverse Events v 3.0(CTCAE). :-.

#### **Oesterlund 2007**

O"sterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, Saxelin M, A Ollus A , Valta P, Kouri M, Elomaa I, Joensuu H. Lactobacillus Supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *British Journal of Cancer* ;97:1028-1034.

#### **Petrelli 1987**

N Petrelli, Herrera L, Rustum Y, Burke P, Creaven P, Stulc J, Emrich LJ, Mittelman A. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1987 Oct;5(10):1559-65. ;5:1559-65.

#### **Pitot 2000**

Pitot HC, Goldberg RM, Reid JM, Sloan JA, Skaff PA, Erlichman C, Rubin J, Burch PA, Adjei AA, Alberts SA, Schaaf LJ, Elfring G, Miller LL. Phase I Dose-finding and Pharmacokinetic Trial of Irinotecan Hydrochloride (CPT-11) Using a Once-Every-Three-Week Dosing Schedule for Patients with Advanced Solid Tumor Malignancy. *Clinical Cancer Research* ;6:2236-2244.

#### **Richardson 2007**

Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhoea. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* ;13:181-198.

#### **Saltz 1996**

Saltz L, Shimada Y, Khayat D (1996). CPT-11 (irinotecan) and 5-fluorouracil:a promising combination for therapy of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996;32:S24-S31.

#### **Sharma 2005**

Sharma R , Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *Lancet Oncol* 2005;6:93-102.

#### **Stern 2003**

Stern J, Ippoliti C. Management of acute cancer treatment-induced diarrhoea. *Semin Oncol Nurs* 2003;19:11-16.

#### **Sterne 2002**

Sterne JA, Jüni P, Schulz KF, Altman DG, Bartlett C, Egger M. Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in 'meta-epidemiological' research. *Statistics in Medicine* 2002;21:1513-24.

#### **Stringer 2007**

Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, Logan RM, Yeoh ASJ, Keefe DMK. Chemotherapy induced mucositis: The role of gastrointestinal microflora and mucins in the luminal environment.. *J Support Oncol* 2007;10:79-83.

#### **Wadler 1998**

Wadler S, Benson AB, 3rd , Engelking C , Catalano R, Field M, Kornblau SM, Mitchell E, Rubin J, Trotta P, Vokes E. Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhoea. *J Clin Oncol* 1998;16:3169-3178.

## **Cover sheet**

### **Interventions for reducing diarrhoea in patients receiving chemotherapy for colorectal cancer**

**Reviewer(s)**

da Silveira Renata FM, de Oliveira Carvalho Paulo Eduardo, Cataneo Antonio José Maria

<b>Contribution of Reviewer(s)</b>	
<b>Issue protocol first published</b>	2012 issue 2
<b>Date of last minor amendment</b>	Information not supplied by reviewer
<b>Date of last substantive amendment</b>	Information not supplied by reviewer
<b>Most recent changes</b>	
<b>Review expected to be published in:</b>	Information not supplied by reviewer
<b>Contact address</b>	da Silveira Rua Luiz Ferrari, 308 Avenida Monte Carmelo, 800 Bairro Fragata Estrada para Rubiao Jr Botucatu Marília Marilia Sao Paulo Sao Paolo Sao Paulo  Brazil Brazil Brazil 17514580 17519-030 18618-970 Telephone: Facsimile: E-mail: martello@famema.br
<b>Cochrane Library number</b>	CD009615
<b>Editorial group</b>	Cochrane Colorectal Cancer Group
<b>Editorial group code</b>	HM-COLOCA

## Sources of support

### External sources of support

- No sources of support supplied

### Internal sources of support

- Marília Medical School., Brazil.
- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, Brazil.
- Botucatu Medical School from São Paulo State University, Brazil.

## Additional tables

*Additional tables are not available for this protocol*

Imprimir | Fechar