

Sequência Terapêutica no Carcinoma Colorretal: Racional Farmacológico para a Administração de Citotóxicos e Anticorpos Monoclonais

Therapeutic Sequencing in Colorectal Cancer: Pharmacological Rationale for the Administration of Cytotoxic Agents and Monoclonal Antibodies

Rodrigues A.L.¹, Cocharra J.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

A composição dos protocolos terapêuticos utilizados no tratamento do carcinoma colorretal encontra-se amplamente padronizada. Contudo, a ordem de administração dos diferentes agentes dentro de cada ciclo permanece frequentemente definida por convenções históricas, limitações operacionais ou racional farmacológico incompletamente caracterizado.

Esta revisão narrativa teve como objetivo analisar criticamente a evidência farmacológica, translacional e clínica relativa à ordem de administração de agentes citotóxicos e terapias dirigidas em protocolos utilizados no carcinoma colorretal.

Foi realizada revisão narrativa da literatura incidindo sobre protocolos terapêuticos correntemente utilizados, incluindo DeGramont, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI e combinações com bevacizumab, cetuximab e panitumumab.

A evidência disponível sugere que a relevância da sequência terapêutica não é uniforme entre protocolos. Nos esquemas FOLFIRI e FOLFOXIRI, a ordem de administração aparenta ser sustentada por racional farmacodinâmico mais consistente, influenciando potencialmente a eficácia e a tolerabilidade. Em contraste, protocolos como DeGramont e FOLFOX parecem ser adicionalmente condicionados por fatores farmacotécnicos e compatibilidade físico-química. Entre as terapias dirigidas, a programação sequencial bevacizumab-quimioterapia constitui hipótese farmacologicamente plausível, enquanto a evidência relativa a anticorpos anti-EGFR permanece limitada.

A ordem de administração deverá ser considerada uma variável potencialmente relevante na otimização terapêutica, não dependendo exclusivamente de interações farmacodinâmicas, mas também de limitações farmacotécnicas, segurança infusional e constrangimentos operacionais. Estudos prospetivos dedicados são necessários para clarificar o impacto clínico de estratégias alternativas de sequenciação.

Palavras-chave: protocolo terapêutico, administração sequencial, citotóxicos, anticorpo monoclonal, cancro do cólon.

ABSTRACT

The composition of therapeutic protocols used in the treatment of colorectal cancer is largely standardized. Despite this fact, the order of administration of the different agents within each cycle often remains determined by historical conventions, operational constraints, or incompletely characterized pharmacological rationale.

This narrative review aimed to critically analyze the pharmacological, translational, and clinical evidence regarding the order of administration of cytotoxic agents and targeted therapies in protocols used for colorectal cancer.

A narrative literature review was conducted focusing on currently used therapeutic protocols, including DeGramont, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, and combinations with bevacizumab, cetuximab, and panitumumab.

The available evidence suggests that the relevance of therapeutic sequencing is not uniform across protocols. In FOLFIRI and FOLFOXIRI regimens, the order of administration appears to be supported by a more consistent pharmacodynamic rationale, potentially influencing both efficacy and tolerability. In contrast, protocols such as DeGramont and FOLFOX seem to be additionally constrained by pharmaceutical and physicochemical compatibility factors. Among targeted therapies, sequential scheduling of bevacizumab and chemotherapy represents a pharmacologically plausible strategy, whereas evidence regarding anti-EGFR antibodies remains limited.

The order of administration should be considered a potentially relevant variable in therapeutic optimization, depending not only on pharmacodynamic interactions but also on pharmaceutical limitations, infusion safety, and operational constraints. Dedicated prospective studies are needed to clarify the clinical impact of alternative sequencing strategies.

Keywords: therapeutic protocols in oncology, sequential administration, cytotoxic agents, monoclonal antibody, colorectal cancer.

¹Serviços Farmacêuticos, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

Autor para correspondência: Ana Luísa Rodrigues. Morada: Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513 Senhora da Hora, Portugal. E-mail: analuisa.rodrigues@ulsm.min-saude.pt.

INTRODUÇÃO

A combinação de agentes citotóxicos e terapias dirigidas constitui a base do tratamento sistémico do cancro colorretal, permitindo potenciar a eficácia terapêutica, limitar o desenvolvimento de mecanismos de resistência tumoral e explorar interações farmacodinâmicas entre fármacos com mecanismos de ação complementares^{1,2}. Para além da seleção dos agentes, a sua sequência de administração dentro do ciclo terapêutico pode influenciar eficácia, toxicidade e viabilidade operacional, constituindo uma variável terapêutica potencialmente relevante, mas ainda insuficientemente estudada^{1,2}.

O impacto da sequência terapêutica pode resultar de múltiplos mecanismos, incluindo alterações farmacocinéticas (metabolismo, ligação às proteínas), interações farmacodinâmicas dependentes do ciclo celular, reparação de dano no DNA e modulação tumoral induzida por terapias dirigidas, bem como estabilidade e compatibilidade de formulações^{1,2}.

Os esquemas fluoropirimidínicos (DeGramont, FOLFOX, FOLFIRI) constituem a base terapêutica do carcinoma colorretal, frequentemente combinados com anticorpos monoclonais dirigidos ao EGFR ou VEGF^{3,5}. Apesar da ampla

utilização destes protocolos, permanece limitada a evidência consolidada relativamente ao racional farmacológico que suporta a ordem sequencial de administração dos diferentes componentes terapêuticos.

OBJETIVO

Esta revisão teve como objetivo analisar criticamente a evidência disponível relativa ao racional farmacológico e clínico subjacente à ordem sequencial de administração dos diferentes fármacos utilizados em protocolos terapêuticos do carcinoma colorretal, tomando como referência protocolos institucionais de prática clínica.

METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento retrospectivo dos protocolos prescritos para tratamento do carcinoma colorretal entre agosto e novembro de 2025 numa instituição hospitalar, com o objetivo de identificar esquemas contendo múltiplos agentes citotóxicos e/ou anticorpos monoclonais. Foram identificados e selecionados dez protocolos institucionais de tratamento do carcinoma colorretal. A Tabela 1 resume a ordem sequencial de administração dos diferentes fármacos que constituem cada um dos protocolos incluídos.

Tabela 1. Sequências de administração dos principais protocolos terapêuticos analisados.

Protocolo	Sequência de Administração
DeGramont	Fluorouracilo + Levofolinato dissódico seguido de Fluorouracilo (sistema de infusão 46 horas)
Bevacizumab + DeGramont	Bevacizumab seguido de Fluorouracilo + Levofolinato dissódico seguido de Fluorouracilo (sistema de infusão 46 horas)
Cetuximab + DeGramont	Cetuximab seguido de Fluorouracilo + Levofolinato dissódico seguido de Fluorouracilo (sistema de infusão 46 horas)
FOLFIRI	Irinotecano seguido de Fluorouracilo + Levofolinato dissódico seguido de Fluorouracilo (sistema de infusão 46 horas)
FOLFIRI + Bevacizumab	Bevacizumab seguido de Irinotecano seguido de Fluorouracilo + Levofolinato dissódico seguido de Fluorouracilo (sistema de infusão 46 horas)
FOLFOX+ Cetuximab	Cetuximab seguido de Oxaliplatina seguido de Fluorouracilo + Levofolinato dissódico seguido de Fluorouracilo (sistema de infusão 46 horas)
FOLFOX 6M	Oxaliplatina seguido de Fluorouracilo + Levofolinato dissódico seguido de Fluorouracilo (sistema de infusão 46 horas)
FOLFOX + Bevacizumab	Bevacizumab seguido de Oxaliplatina seguido de Fluorouracilo + Levofolinato dissódico seguido de Fluorouracilo (sistema de infusão 46 horas)
FOLFOX + Panitumumab	Panitumumab seguido de Oxaliplatina seguido de Fluorouracilo + Levofolinato dissódico seguido de Fluorouracilo (sistema de infusão 46 horas)
FOLFOXIRI	Irinotecano seguido de Oxaliplatina seguido de Levofolinato dissódico seguido de Fluorouracilo (sistema de infusão 46 horas)

Após identificação dos protocolos, foi realizada pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed até abril de 2026, utilizando uma estratégia dirigida por protocolo terapêutico. Para cada protocolo e/ou combinação farmacológica, foi efetuada pesquisa individual combinando o nome do protocolo e/ou dos respectivos fármacos (ex.: “FOLFOX”,

“FOLFIRI”, “oxaliplatin”, “irinotecan”, “cetuximab”, “panitumumab”, “bevacizumab”) com termos relacionados com sequência terapêutica, incluindo “order of administration”, “drug sequencing”, “treatment scheduling”, “administration schedule” e “sequence-dependent interaction”, recorrendo a operadores booleanos AND/OR.

A pesquisa bibliográfica resultou na identificação de múltiplas referências, tendo sido selecionados 73 artigos para leitura integral. Após avaliação crítica da relevância científica e clínica para a temática em estudo, 35 referências foram incluídas na presente revisão.

Foram considerados estudos clínicos, translacionais e pré-clínicos, guidelines e artigos de revisão relevantes para a temática da sequenciação terapêutica ou interações farmacológicas entre os fármacos analisados. Foram excluídos artigos sem pertinência para a questão da ordem sequencial de administração e duplicados.

O presente trabalho corresponde a uma revisão narrativa da literatura, orientada para integração crítica de evidência farmacológica, translacional e clínica, não tendo sido desenvolvido segundo metodologia sistemática formal.

Backbones citotóxicos: qual a ordem sequencial de administração ideal dos diferentes fármacos

DeGramont

A associação de fluorouracilo (5-FU) e sais de folinato constitui a base do tratamento citotóxico do carcinoma colorretal^{6,7}. O 5-FU é um antimetabolito que atua predominantemente na fase S do ciclo celular, exercendo o seu efeito citotóxico através da inibição da timidilato sintase (TS), uma enzima essencial para a síntese de DNA^{7,8}.

Intracelularmente, o 5-FU é convertido em fluorodeoksiuridilato (FdUMP), que se liga à TS, formando um complexo ternário com o cofator 5,10-metilenotetrahidrofolato. Os sais de folinato fornecem este cofator, estabilizando o complexo e prolongando a inibição da TS, o

que resulta em maior citotoxicidade^{6,8,9}. Na ausência de folinato, a ligação do FdUMP à TS é menos estável, podendo reduzir a eficácia do 5-FU.

A administração concomitante de levofolinato de cálcio e 5-FU não é recomendada devido a incompatibilidades físico-químicas que podem levar à precipitação de carbonato de cálcio, com risco de oclusão do cateter^{7,10}. Por este motivo, os protocolos clássicos requerem infusão sequencial, aumentando o tempo de tratamento e a complexidade logística.

Em contraste, o levofolinato dissódico apresenta elevada solubilidade mesmo em meio ácido, permitindo a coadministração com 5-FU na mesma solução de diluição^{7,10}. Esta característica possibilita a infusão concomitante, reduzindo significativamente o tempo de tratamento e otimizando a utilização de recursos humanos e materiais^{7,10}.

Assim, no protocolo DeGramont, a sequência de administração é predominantemente condicionada por fatores farmacotécnicos e de compatibilidade físico-química, mais do que por evidência de benefício farmacodinâmico associado a uma ordem específica de administração. A utilização de levofolinato dissódico permite ultrapassar limitações operacionais associadas ao levofolinato de cálcio, possibilitando coadministração estável com 5-FU e maior eficiência logística.

Protocolo FOLFIRI

A combinação de irinotecano com 5-FU e sais de folinato constitui um dos protocolos mais utilizados no tratamento do carcinoma colorretal, mas a ordem de administração dos fármacos pode influenciar tanto a tolerabilidade quanto

a eficácia deste protocolo. A evidência disponível, proveniente de estudos clínicos, translacionais e mecanísticos, sugere que diferentes mecanismos podem teoricamente justificar sequências distintas. Contudo, o conjunto da evidência disponível favorece predominantemente a administração inicial de irinotecano.

Do ponto de vista clínico, dados sugerem que administrar irinotecano antes do 5-FU pode reduzir a toxicidade gastrointestinal e hematológica, permitindo uma maior dose máxima tolerada de irinotecano. Esta observação poderá estar relacionada a uma menor exposição sistêmica ao seu metabolito ativo, SN-38, quando o irinotecano precede o 5-FU¹¹. Assim, em esquemas com infusão prolongada de 5-FU, esta sequência parece melhorar a tolerabilidade e facilitar a manutenção da dose.

Adicionalmente, evidência translacional sugere que a administração de irinotecano antes do 5-FU pode favorecer a interação citotóxica entre os fármacos, particularmente quando seguida de infusão prolongada de 5-FU e com intervalos mínimos entre administrações. Essa estratégia tem sido associada a aumento da apoptose e do bloqueio em fase S, contribuindo para a viabilidade clínica destes protocolos¹².

Alguns estudos mecanísticos sugerem que a pré-exposição ao 5-FU poderá aumentar a sensibilidade tumoral ao irinotecano através da modulação de mecanismos de resistência e apoptose¹³. Contudo, estes dados derivam predominantemente de modelos *in vitro* e contrastam com sinais clínicos de maior toxicidade observados quando o irinotecano é administrado após exposição prolongada a 5-FU¹¹.

Globalmente, a evidência clínica e translacional disponível suporta a administração de irinotecano antes do 5-FU como sequência preferencial no protocolo FOLFIRI, associando-se a melhor tolerabilidade e potencial otimização da interação citotóxica, particularmente quando seguida de infusão prolongada de 5-FU e intervalo mínimo entre administrações.

Protocolo FOLFOX

Relativamente ao protocolo FOLFOX, a evidência disponível apresenta resultados heterogêneos. Alguns estudos sugerem que a combinação de oxaliplatina com 5-FU apresenta efeito sinérgico independentemente da sequência de administração ou do esquema terapêutico utilizado¹⁴. Estudos realizados em múltiplas linhagens celulares de carcinoma do cólon corroboram esta hipótese, demonstrando que a combinação de oxaliplatina e 5-FU pode apresentar um perfil sinérgico, com aumento da citotoxicidade quando o 5-FU é administrado em exposições curtas, em comparação com perfusões prolongadas. Adicionalmente, a inclusão de um sal de folinato poderá reforçar esta interação, potenciando a eficácia da combinação e tornando a citotoxicidade menos dependente da ordem específica de administração da oxaliplatina, através da estabilização do complexo FdUMP-TS e consequente amplificação da inibição da TS¹⁴.

Contudo, outros dados indicam que a indução de apoptose é mais pronunciada quando ambos os fármacos são administrados simultaneamente ou em sequência de oxaliplatina seguida de 5-FU¹⁵. Este efeito poderá ser explicado pelo facto

de o 5-FU atuar preferencialmente sobre células em progressão para a fase S, eliminando células em recuperação do bloqueio do ciclo celular previamente induzido pela oxaliplatina¹⁵. Em contraste, a administração inicial de 5-FU seguida de oxaliplatina parece associar-se a menor indução de apoptose, possivelmente devido à redução da fração celular em fase G2, uma das fases mais suscetíveis à ação da oxaliplatina, uma vez que o pré-tratamento com 5-FU promove retenção celular nas fases G1/S¹⁵. A fundamentação mecanística subjacente a esta sequência de administração tem sido adicionalmente explorada em estudos pré-clínicos. Em particular, foi demonstrado que a oxaliplatina pode modular o metabolismo intracelular do 5-FU, promovendo redução do seu catabolismo, evidenciada pela diminuição do metabolito FUH₂, e aumento relativo dos anabolitos FUMP e FdUMP, responsáveis pela atividade citotóxica do fármaco. Esta alteração do equilíbrio metabólico sugere um desvio funcional para a via anabólica do 5-FU, podendo aumentar a disponibilidade relativa dos seus metabolitos ativos¹⁶.

De forma global, a administração de oxaliplatina antes do 5-fluorouracilo corresponde à sequência atualmente padronizada na prática clínica. Esta ordem de administração é consistente com dados pré-clínicos e considerações farmacotécnicas, podendo favorecer uma interação terapêutica mais adequada entre os fármacos. Para além de potenciais interações farmacodinâmicas, a sequência de administração no protocolo FOLFOX poderá também ser condicionada por aspetos de compatibilidade físico-química. A oxaliplatina apresenta instabilidade

em soluções contendo cloreto, incluindo NaCl 0,9%, devendo ser preparada exclusivamente em glicose a 5%¹⁷. Adicionalmente, estudos de estabilidade e compatibilidade em esquemas FOLFOX sustentam a administração sequencial de oxaliplatina seguida de 5-FU, em virtude de limitações relacionadas com incompatibilidade entre formulações¹⁸.

Contudo, permanecem escassos estudos clínicos especificamente desenhados para comparar diferentes ordens de administração no contexto do protocolo FOLFOX.

Protocolo FOLFOXIRI

A combinação de 5-fluorouracilo, irinotecano e oxaliplatina no tratamento do cancro colorretal decorre da evidência de que a exposição aos três fármacos se traduz em melhores resultados clínicos¹⁹. Entre os protocolos analisados, o FOLFOXIRI representa provavelmente o contexto em que a sequência de administração apresenta racional farmacodinâmico mais consistente e mecanisticamente estruturado.

O racional farmacológico desta combinação baseia-se na complementaridade dos mecanismos de ação dos três fármacos, uma vez que apresentam alvos celulares distintos e ausência de resistência cruzada^{20,21}. Estudos pré-clínicos demonstraram que o irinotecano, através do seu metabolito ativo SN-38, promove recrutamento celular para as fases S/G2/M do ciclo celular, aumentando potencialmente a suscetibilidade tumoral à ação subsequente da oxaliplatina e do 5-FU²⁰.

Verificou-se que a ordem de administração do irinotecano influencia significativamente a citotoxicidade global da

combinação tripla²⁰. Quando administrado antes da oxaliplatina, o irinotecano induz uma transição de perfis aditivos ou antagonistas para interações aditivas ou sinérgicas²⁰. Adicionalmente, quando o 5-FU é administrado após irinotecano, coincide temporalmente com o recrutamento celular para fase S, potenciando a sua atividade citotóxica²⁰. Estes dados sustentam a importância de administrar irinotecano antes de oxaliplatina e 5-FU no protocolo FOLFOXIRI^{19,20}.

A interação entre irinotecano e oxaliplatina revelou também dependência marcada da sequência de administração²¹. Observou-se sinergismo quando as células foram expostas simultaneamente aos dois agentes ou quando o irinotecano precedeu a oxaliplatina²¹. Pelo contrário, a sequência inversa, com administração inicial de oxaliplatina, originou apenas efeito aditivo²¹.

A superioridade da sequência irinotecano seguido de oxaliplatina parece relacionar-se com indução mais precoce e eficaz de apoptose²¹. Esta sequência foi associada a um início mais precoce de sinalização apoptótica, enquanto a administração simultânea ou a sequência inversa inibiram parcialmente o sinal apoptótico desencadeado pelo irinotecano²¹. Em contraste, quando a oxaliplatina precedeu o irinotecano, observou-se bloqueio persistente das células na fase S, fenómeno apontado como responsável pelo perfil apenas aditivo desta sequência²¹.

Assim, o protocolo FOLFOXIRI segue a sequência de administração irinotecano seguido de oxaliplatina seguido de 5-FU/ sais de folinato, de forma a explorar racionalmente estas interações

farmacodinâmicas¹⁹. A administração inicial de irinotecano induz recrutamento celular para fase S/G2/M, sensibilizando subsequentemente as células tumorais à ação da oxaliplatina e potenciando, numa fase posterior, a eficácia do 5-FU em células metabolicamente ativas e em replicação^{20,21}. Desta forma, a sequência adotada no FOLFOXIRI procura maximizar o sinergismo entre fármacos, potenciando o dano replicativo e a eficácia citotóxica global¹⁹.

Assim, entre os protocolos analisados, o FOLFOXIRI constitui provavelmente o esquema em que a sequência de administração apresenta racional farmacodinâmico mais robustamente definido.

Backbones citotóxicos versus anticorpos monoclonais: qual a ordem preferencial de administração?

Bevacizumab

Entre os anticorpos monoclonais analisados, o bevacizumab é aquele para o qual existe racional farmacológico mais consistente relativamente ao impacto potencial da temporalidade de administração.

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal contra o VEGF e a sua administração promove uma modulação da vasculatura tumoral²². A ordem de administração e o intervalo temporal entre bevacizumab e quimioterapia têm sido propostos como fatores potencialmente relevantes para otimizar resultados, explorando a chamada “janela de normalização vascular”, um período após a infusão de anti-VEGF em que os vasos tumorais exibem funções mais próximas do normal, podendo favorecer o acesso dos fármacos às células tumorais²²⁻²⁵.

Os tumores sólidos apresentam vasos estrutural e funcionalmente anómalos que elevam a pressão intersticial tumoral (IFP) e prejudicam a perfusão e o gradiente de difusão de fármacos, limitando a penetração dos citotóxicos e potencialmente a eficácia terapêutica. O bloqueio do VEGF pelo bevacizumab promove a “normalização vascular” e, consequentemente, melhor oxigenação intratumoral. Em consequência, foi descrito um aumento da captação intratumoral de fármacos em alguns modelos pré-clínicos²².

As evidências pré-clínicas e observacionais indicam que a normalização vascular é um fenómeno transitório. No contexto do carcinoma colorretal, particularmente quando o bevacizumab é administrado em combinação com oxaliplatina, alguns estudos sugerem que a janela de normalização poderá ocorrer cerca de 4 a 5 dias após a infusão de bevacizumab²³. No entanto, outros dados apontam para uma elevada variabilidade no momento de aparecimento desta janela, podendo esta estender-se até 21 dias²⁴. A questão operacional chave para os protocolos é sincronizar a administração da quimioterapia citotóxica com esse período, com o objetivo de maximizar a perfusão funcional e distribuição intra-tumoral dos medicamentos citotóxicos²³.

O ensaio OBELICS (fase III, 230 doentes com carcinoma colorretal metastático) comparou a administração concomitante de bevacizumab com os protocolos FOLFOX/CAPOX no mesmo dia e a administração sequencial de bevacizumab 4 dias antes dos protocolos de quimioterapia²³. O objetivo foi alinhar a administração dos fármacos citotóxi-

cos com a janela de normalização de 4–5 dias. Os resultados mostraram uma taxa de resposta objetiva semelhante entre os braços, com uma tendência para melhoria da sobrevida global, do perfil de segurança e da qualidade de vida no braço sequencial²³. O ensaio OBELICS constitui, até ao momento, um dos principais sinais clínicos de potencial benefício associado à programação sequencial bevacizumab–quimioterapia, embora não tenha demonstrado superioridade inequívoca em *endpoints* primários.

Importa, no entanto, salientar que a sequência ótima e a temporalidade exata da normalização ainda não se encontram completamente definidas com precisão, evidenciando-se assim a necessidade de estudos clínicos robustos com desenho dedicado à questão da ordem sequencial de administração destes agentes²⁴.

Dados adicionais provenientes de modelos experimentais noutros tumores sólidos sugerem igualmente benefício potencial de curtos intervalos entre bevacizumab e citotóxicos, reforçando a plausibilidade biológica do conceito de normalização vascular²⁵.

Apesar do racional biológico robusto e de sinais clínicos promissores, permanecem indefinidos o intervalo ótimo e a generalização desta estratégia entre diferentes esquemas citotóxicos. Assim, a administração sequencial de bevacizumab antes da quimioterapia deverá atualmente ser interpretada como hipótese farmacologicamente plausível e clinicamente promissora, mas ainda não estabelecida como padrão.

Cetuximab

O cetuximab é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 dirigido ao domínio ex-

tracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), cuja inibição reduz sinais proliferativos e de sobrevivência celular, induzindo paragem do ciclo celular e aumento da apoptose em diferentes modelos pré-clínicos²⁶. No carcinoma colorretal, a combinação de cetuximab com quimioterapia citotóxica é sustentada pelo potencial efeito complementar entre bloqueio de vias proliferativas e indução de dano citotóxico, levantando a hipótese de que a sequência de administração possa influenciar a interação terapêutica^{26,27}.

Em modelos pré-clínicos, a sequência oxaliplatina seguida de cetuximab foi associada a aumento da apoptose, enquanto a sequência inversa poderá, em alguns modelos experimentais, estar associada à redução da sensibilidade à platina, devido à paragem em G1 induzida pelo anticorpo monoclonal. Para além de possíveis efeitos aditivos dos dois fármacos, a administração de cetuximab após oxaliplatina poderá modular de forma mais direta a resposta celular ao dano induzido por esta última. A inibição da sinalização mediada por EGFR após lesão do DNA parece potenciar a apoptose, ao comprometer mecanismos de reparação do DNA e vias de sobrevivência essenciais para a resistência ao dano provocado pela oxaliplatina. Adicionalmente, a sinalização residual dependente de EGFR poderá tornar-se crucial para a sobrevivência celular enquanto mecanismo de resistência à ação da oxaliplatina, pelo que o bloqueio subsequente por cetuximab favorece a indução de apoptose²⁷. De forma semelhante, a sequência topotecano seguida de cetuximab intensificou apoptose em modelos de carcinoma colorretal, sugerindo benefício em bloquear o EGFR

após ocorrer o dano pelo citotóxico²⁸. Por sua vez, não foram observadas diferenças significativas entre as distintas sequências de administração de anticorpos monoclonais anti-EGFR e irinotecano nas linhas celulares de carcinoma colorretal²⁷. Contudo, a totalidade destes dados deriva predominantemente de modelos pré-clínicos, não existindo atualmente evidência clínica robusta que suporte alteração da sequência convencional de administração. Consequentemente, a administração inicial de cetuximab seguida de quimioterapia mantém-se como padrão operacional e clínico, sustentado sobretudo por considerações de segurança infusional, padronização de protocolos e desenho dos ensaios pivotais, e não por demonstração comparativa de superioridade farmacodinâmica²⁹.

As diretrizes ESMO e ASCO (2023) recomendam a combinação de anti-EGFR com dupletos citotóxicos^{30,31}, embora nenhuma diretriz aborde de forma específica a ordem de administração dentro do ciclo, assumindo a concomitância como prática padrão. Persistem, assim, lacunas importantes, evidenciando a pertinência de estudos futuros que integrem *endpoints* relevantes e biomarcadores funcionais que poderão clarificar o impacto real da sequência de administração em cenários translacionais e clínicos.

Panitumumab

O panitumumab é um anticorpo monoclonal anti-EGFR totalmente humano utilizado em combinação com protocolos baseados em oxaliplatina no tratamento do carcinoma colorretal metastático³². Até ao momento, não foram identificados estudos pré-clínicos ou clínicos es-

pecificamente desenhados para avaliar o impacto da ordem sequencial de administração de panitumumab em combinação com quimioterapia citotóxica. A sequência atualmente utilizada parece refletir predominantemente convenções operacionais, monitorização de segurança infusional e alinhamento com desenho dos principais ensaios clínicos, não sendo sustentada por evidência comparativa dedicada.

Diversos protocolos descrevem de forma padronizada a sequência panitumumab em primeiro lugar, seguida de oxaliplatina, folinato e 5-FU, sem apresentarem uma justificação farmacológica clara para essa ordem³³⁻³⁵.

Assim, entre os anticorpos monoclonais analisados, o panitumumab representa a área de maior lacuna de evidência relativamente à influência da sequência terapêutica.

DISCUSSÃO

A presente revisão sugere que a influência da ordem sequencial de administração no tratamento do carcinoma colorretal não é uniforme entre protocolos terapêuticos, variando de acordo com o racional farmacológico subjacente, limitações farmacotécnicas e robustez da evidência disponível. Enquanto em alguns protocolos a sequência parece sustentada por interações farmacodinâmicas plausíveis ou evidência clínica emergente, noutros a prática clínica reflete predominantemente convenções operacionais, segurança infusional e desenho histórico dos ensaios clínicos.

A heterogeneidade dos mecanismos subjacentes às sequências terapêuticas analisadas encontra-se sintetizada na Tabela 2.

Tabela 2. Racional subjacente às sequências de administração

Protocolo / Fármaco	Ordem sequencial de administração mencionada	Possíveis racionais subjacentes à ordem sequencial estudada
DeGramont	Levofolinato de cálcio seguido de 5-FU	Incompatibilidade físico-química requer administração sequencial.
	Levofolinato dissódico administrado simultaneamente com 5-FU	Compatibilidade físico-química permite administração concomitante.
FOLFIRI	Irinotecano seguido de 5-FU	Perfil de toxicidade gastrointestinal e hematológica mais favorável.
	5-FU seguido de Irinotecano	Aumento da sensibilidade tumoral ao irinotecano.

Tabela 2. Racional subjacente às sequências de administração (cont.)

Protocolo / Fármaco	Ordem sequencial de administração mencionada	Possíveis racionais subjacentes à ordem sequencial estudada
FOLFOX	Qualquer sequência de administração	Efeito sinérgico independente da ordem de administração.
	Oxaliplatina seguida de 5-FU	Aumento da apoptose; Incompatibilidade físico-química da oxaliplatina com solução de diluição contendo NaCl requer administração sequencial.
FOLFOXIRI	Irinotecano seguido de Oxaliplatina seguido de 5-FU	Irinotecano aumenta a suscetibilidade das células tumorais à Oxaliplatina e 5-FU; Indução mais precoce e eficaz da apoptose.
Bevacizumab	Bevacizumab seguido de quimioterapia	Normalização vascular induzida pelo anticorpo monoclonal potencia a distribuição de citotóxicos às células tumorais.
Cetuximab	Oxaliplatina seguida de cetuximab	Aumento da apoptose; Modulação da resposta tumoral ao dano induzido pela oxaliplatina, ao comprometer os mecanismos de reparação do DNA.
	Cetuximab seguido de quimioterapia	Padrão operacional; Considerações de segurança infusional.
Panitumumab	Panitumumab seguido de quimioterapia	Padrão operacional; Considerações de segurança infusional.

Entre os protocolos analisados, FOLFIRI e FOLFOXIRI representam os exemplos em que a sequência de administração aparenta apresentar racional mais claramente definido. No protocolo FOLFIRI, a administração inicial de irinotecano seguida de 5-FU encontra suporte em dados farmacocinéticos, farmacodinâmicos e clínicos, associando-se a melhor tolerabilidade e potencial otimização da interação citotóxica. De forma semelhante, o protocolo FOLFOXIRI integra uma sequência estruturada de irinotecano, oxaliplatina e 5-FU que parece procurar maximizar a complementaridade mecânica entre fármacos e potenciar dano replicativo tumoral.

Em contraste, protocolos como DeGramont e FOLFOX parecem ser mais fortemente condicionados por fatores farmacotécnicos e operacionais. A administração sequencial de oxaliplatina antes de 5-FU encontra suporte em racional farmacológico plausível e limitações relacionadas com estabilidade e compatibilidade das formulações, embora permaneçam escassos estudos clínicos especificamente desenhados para comparar diferentes ordens de administração. De forma semelhante, no protocolo DeGramont, a sequência terapêutica parece depender predominantemente de considerações de compatibilidade entre sais de folinato e 5-FU, mais do que de demonstração de superioridade farmacodinâmica de uma ordem específica. Entre as terapias dirigidas analisadas, o bevacizumab representa o contexto em que existe racional farmacológico mais consistente relativamente ao impacto potencial da temporalidade de administração. A hipótese de administração an-

tecipada de bevacizumab relativamente à quimioterapia, explorando a janela transitória de normalização vascular, constitui uma das estratégias mais promissoras identificadas, embora ainda não estabelecida como padrão clínico.

Por outro lado, os anticorpos monoclonais anti-EGFR apresentam evidência substancialmente mais limitada relativamente à influência da sequência terapêutica. Apesar de alguns dados pré-clínicos sugerirem potencial benefício da administração de citotóxicos antes de cetuximab, particularmente em combinação com oxaliplatina, a administração inicial de cetuximab ou panitumumab seguida de quimioterapia mantém-se como padrão clínico e operacional, sustentado sobretudo por segurança infusional, monitorização inicial de reações e alinhamento com desenho dos ensaios pivotais, e não por demonstração comparativa robusta de superioridade farmacodinâmica.

Um aspeto particularmente relevante evidenciado por esta revisão é que a definição da sequência terapêutica não depende exclusivamente de interações farmacodinâmicas. Em vários protocolos, fatores farmacotécnicos e operacionais, incluindo compatibilidade físico-química, estabilidade de formulações, solventes utilizados e necessidade de monitorização de reações infusionais, desempenham papel determinante na definição da ordem de administração. Este fenómeno é particularmente evidente em protocolos envolvendo 5-FU, oxaliplatina e anticorpos monoclonais. Algumas limitações devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, este trabalho corresponde a uma revisão narrativa, não sistemática, mantendo potencial

risco de viés de seleção e publicação. Em segundo lugar, uma proporção relevante da evidência disponível deriva de estudos pré-clínicos ou observacionais, limitando a extrapolação direta para prática clínica. Finalmente, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos dificulta comparação direta entre protocolos e estratégias de sequenciação.

Persistem lacunas significativas relativamente ao impacto clínico da sequência de administração, particularmente no contexto de terapias dirigidas anti-EGFR. Estudos prospetivos especificamente desenhados para comparar diferentes cronogramas de administração, incorporando *endpoints* clínicos, biomarcadores farmacodinâmicos, imagiologia funcional e modelação farmacométrica, poderão clarificar se estratégias alternativas permitem otimizar a eficácia terapêutica ou reduzir toxicidade.

CONCLUSÃO

A ordem de administração dos fármacos em protocolos terapêuticos do carcinoma colorretal constitui uma variável potencialmente relevante na modulação da eficácia, tolerabilidade e viabilidade operacional dos tratamentos, embora a robustez da evidência disponível varie substancialmente entre diferentes esquemas terapêuticos.

Entre os protocolos analisados, FOLFIRI e FOLFOXIRI representam os contextos em que a sequência terapêutica aparenta apresentar racional farmacodinâmico mais consistente, enquanto protocolos como DeGramont e FOLFOX parecem ser adicionalmente condicionados por fatores farmacotécnicos e compatibilidade físico-química. No contexto das terapias dirigidas, a hipótese de pro-

gramação sequencial bevacizumab–quimioterapia emerge como estratégia farmacologicamente promissora, ao passo que a evidência relativa aos anticorpos anti-EGFR permanece predominantemente pré-clínica ou insuficiente para suportar alterações da prática atual.

Esta revisão evidencia que a definição da sequência terapêutica não depende exclusivamente de interações farmacodinâmicas, sendo igualmente influenciada por considerações operacionais, segurança infusional e características das formulações utilizadas.

Persistem lacunas relevantes, nomeadamente a ausência de estudos prospetivos especificamente desenhados para comparar diferentes ordens de administração com *endpoints* clínicos robustos. Até à disponibilização de evidência mais robusta, a manutenção das sequências atualmente padronizadas e suportadas por racional farmacológico e operacional sólido parece constituir a abordagem mais prudente na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva AA da, Carlotto J, Rotta I. Standardization of the infusion sequence of antineoplastic drugs used in the treatment of breast and colorectal cancers. Einstein (São Paulo). 2018;16(2):eRW4074. doi:10.1590/S1679-45082018RW4074.
2. Shah MA, Schwartz GK. The relevance of drug sequence in combination chemotherapy. Drug Resist Updat. 2000;3(6):335-356. doi:10.1054/drup.2000.0165.
3. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. Lancet Oncol. 2004;5:292-302. doi:10.1016/S1470-2045(04)01467-6.

4. Gasser M, Waaga-Gasser AM. Therapeutic antibodies in cancer therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2016;917:95-120. doi:10.1007/978-3-319-32805-8_6.
5. Dalle S, Thieblemont C, Thomas L, Dumontet C. Monoclonal antibodies in clinical oncology. *Anticancer Agents Med Chem*. 2008;8(5):523-532. doi:10.2174/187152008784533071.
6. Etienne MC, Guillot T, Milano G. Critical factors for optimizing the 5-fluorouracil-folinic acid association in cancer chemotherapy. *Ann Oncol*. 1996;7(3):283-289. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a010573.
7. Ardalán B. Letter to the editor: Re: Ratti M, Hahne JC, Toppo L, et al. Major innovations and clinical applications of disodium-levofofolinate: a review of available preclinical and clinical data. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920928636. doi:10.1177/1758835920928636.
8. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(5):330-338. doi:10.1038/nrc1074.
9. Taflin H, Odin E, Carlsson G, Gustavsson B, Wettergren Y, Bexé Lindskog E. Increasing dosage of leucovorin results in pharmacokinetic and gene expression differences when administered as two-hour infusion or bolus injection to patients with colon cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(1):258. doi:10.3390/cancers15010258.
10. Saeed H. In vitro compatibility of admixture solutions of 5-fluorouracil and khapzory (disodium levofofolinate) in a single infusion bag. *J Oncol Pharm Pract*. 2025;31(5):785-794. doi:10.1177/10781552241262240.
11. Falcone A, Di Paolo A, Masi G, Allegrini G, Danesi R, Lencioni M, et al. Sequence effect of irinotecan and fluorouracil treatment on pharmacokinetics and toxicity in chemotherapy-naïve metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(15):3456-62. doi:10.1200/JCO.2001.19.15.3456.
12. Barone C, Landriscina M, Quirino M, Basso M, Pozzo C, Schinzari G, et al. Schedule-dependent activity of 5-fluorouracil and irinotecan combination in the treatment of human colorectal cancer: *in vitro* evidence and a phase I dose-escalating clinical trial. *Br J Cancer*. 2007;96(1):21-8. doi:10.1038/sj.bjc.6603496.
13. Inoue Y, Miki C, Watanabe H, Hiro J, Toiyama Y, Ojima E, et al. Schedule-dependent cytotoxicity of 5-fluorouracil and irinotecan in a colon cancer cell line. *J Gastroenterol*. 2006;41(12):1149-57. doi:10.1007/s00535-006-1904-0.
14. Fischel JL, Etienne MC, Formento P, Milano G. Search for the optimal schedule for the oxaliplatin/5-fluorouracil association modulated or not by folinic acid: preclinical data. *Clin Cancer Res*. 1998;4(10):2529-2535.
15. Qin B, Tanaka R, Shibata Y, Arita S, Ariyama H, Kusaba H, et al. In-vitro schedule-dependent interaction between oxaliplatin and 5-fluorouracil in human gastric cancer cell lines. *Anticancer Drugs*. 2006;17(4):445-53. doi:10.1097/01.cad.0000198912.98442.cd.
16. Fischel JL, Formento P, Ciccolini J, Rostagno P, Etienne MC, Catalin J, et al. Impact of the oxaliplatin-5 fluorouracil-folinic acid combination on respective intracellular determinants of drug

activity. *Br J Cancer*. 2002;86(7):1162-8. doi:10.1038/sj.bjc.6600185.

17. Mehta AM, Van den Hoven JM, Rosing H, Hillebrand MJX, Nuijen B, Huitema ADR, et al. Stability of oxaliplatin in chloride-containing carrier solutions used in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Pharm*. 2015;479(1):23-7. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.12.025.

18. Maher HM, Mohamed SM, Hassan EM, El-Yazbi AF. Sustainability-based comparative stability of oxaliplatin plus leucovorin and 5-fluorouracil in infusion bags with application to plasma and colonic media samples. *Sci Rep*. 2025;15(1):17982. doi:10.1038/s41598-025-02079-8.

19. Masi G, Allegrini G, Cupini S, Marucci L, Cerri E, Brunetti I, et al. First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5 fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule. *Ann Oncol*. 2004;15(12):1766-72. doi:10.1093/annonc/mdh470.

20. Fischel JL, Rostagno P, Formento P, Dubreuil A, Etienne MC, Milano G. Ternary combination of irinotecan, fluorouracil-folinic acid and oxaliplatin: results on human colon cancer cell lines. *Br J Cancer*. 2001;84(4):579-85. doi:10.1054/bjoc.2000.1600.

21. Arnould S, Guichard S, Hennebelle I, Cassar G, Bugat R, Canal P. Contribution of apoptosis in the cytotoxicity of the oxaliplatin-irinotecan combination in the HT29 human colon adenocarcinoma cell line. *Biochem Pharmacol*. 2002;64(8):1215-26. doi:10.1016/s0006-2952(02)01291-1.

22. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology

and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Clin Cancer Res*. 2005;11(3):671-680.

23. Avallone A, Piccirillo MC, Nasti G, Rosati G, Carlomagno C, Di Genaro E, et al. Effect of bevacizumab in combination with standard oxaliplatin-based regimens in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2118475. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18475.

24. Ottaiano A, Caraglia M. Bevacizumab-induced tumor vasculature normalization and sequential chemotherapy in colorectal cancer: an interesting and still open question. *Front Oncol*. 2021;11:751986. doi:10.3389/fonc.2021.751986.

25. Imbs DC, El Cheikh R, Boyer A, Ciccolini J, Mascaux C, Lacarelle B, et al. Revisiting bevacizumab + cytotoxics scheduling using mathematical modeling: proof of concept study in experimental non-small cell lung carcinoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7(1):42-50. doi:10.1002/psp4.12265.

26. Mahtani RL, Macdonald JS. Synergy between cetuximab and chemotherapy in tumors of the gastrointestinal tract. *Oncologist*. 2007;12(4):397-406. doi:10.1634/theoncologist.2006-0049.

27. Narvi E, Vaparenta K, Karrila A, Chakroborty D, Knuutila S, Pulliainen A, et al. Different responses of colorectal cancer cells to alternative sequences of cetuximab and oxaliplatin. *Sci Rep*. 2018;8(1):16579. doi:10.1038/s41598-018-34938-y.

28. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V,

- De Lorenzo S, Pepe S, De Placido S, *et al.* Antitumor activity of sequential treatment with topotecan and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225. *Clin Cancer Res.* 1999;5(4):909-16.
29. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408-17. doi:10.1056/NEJMoa0805019.
30. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32. doi:10.1016/jannonc.2022.10.003.
31. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cercek A, Cho M, *et al.* Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):678-700. doi:10.1200/JCO.22.01690.
32. Lo L, Patel D, Townsend AR, Price TJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of panitumumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(12):1907-1924. doi:10.1517/17425255.2015.1112787.
33. Watanabe J, Muro K, Shitara K, Yamazaki K, Shiozawa M, Ohori H, *et al.* Panitumumab vs bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with RAS wild-type, left-sided metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;329(15):1271-82. doi:10.1001/jama.2023.4428.
34. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, Antonuzzo L, *et al.* Upfront modified fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus panitumumab versus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin plus panitumumab for patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: the phase III TRIPLETE study by GONO. *J Clin Oncol.* 2022;40(25):2878-88. doi:10.1200/JCO.22.00839.
35. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, *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. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697-705. doi:10.1200/JCO.2009.27.4860.