



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – UFS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE – CCBS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA - DME
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

SAMILLE SOUZA PEIXOTO

**INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA EM USUÁRIOS DE
SORAFENIBE PARA TRATAMENTO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR**

ARACAJU

2019

SAMILLE SOUZA PEIXOTO

**INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA EM USUÁRIOS DE
SORAFENIBE PARA TRATAMENTO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à banca examinadora do
Departamento de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe, como
requisito parcial para graduação.
Orientador: Prof. Dr. Alex Vianey
Callado França**

ARACAJU

2019

SAMILLE SOUZA PEIXOTO

**INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA COM USO DE
SORAFENIBE NO TRATAMENTO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para graduação.

Aprovado em 15 de fevereiro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

PROF. / ORIENTADOR

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

PROF.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

PROF.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

À minha família e amigos, que incentivam
e vibram comigo a cada conquista.

Agradeço a meu orientador pela paciência e pelo exemplo de profissional e pessoa, que admiro profundamente.

LISTA DE SIGLAS

AFP: alfafetoproteína;

AgHBs: antígeno de superfície do vírus da Hepatite B;

ALT: alanino transaminase;

AST: aspartato transaminase;

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer;

BT: bilirrubinas totais;

CAPES: Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior;

CTCAE: Critérios comuns de Toxicidade do câncer;

CHC: carcinoma hepatocelular;

c-KIT1: receptor do fator de crescimento de mastócitos;

DNA: ácido desoxirribonucleico;

HCV: vírus da Hepatite C;

HU: Hospital Universitário;

HUSE: Hospital de Urgência do estado de Sergipe;

INR: International normalized ratio;

LAMAC: Laboratório médico de análises clínicas;

MELD: Model for End-stage Liver Disease;

MESH: medical subject headings;

NASH: esteatose hepática não-alcoólica;

SUDAM III: corante azóico lisocrômico, solúvel em gordura;

TACE: quimioembolização transarterial;

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido;

VEGFR-2: fator de crescimento endotelial vascular 2;

VEGFR-3: fator de crescimento endotelial vascular 3;

VHB: vírus da Hepatite B.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de Child-Pugh (>7 pontos: classe A. 7 a 9 pontos: classe B. >9 pontos: classe C). Página 14

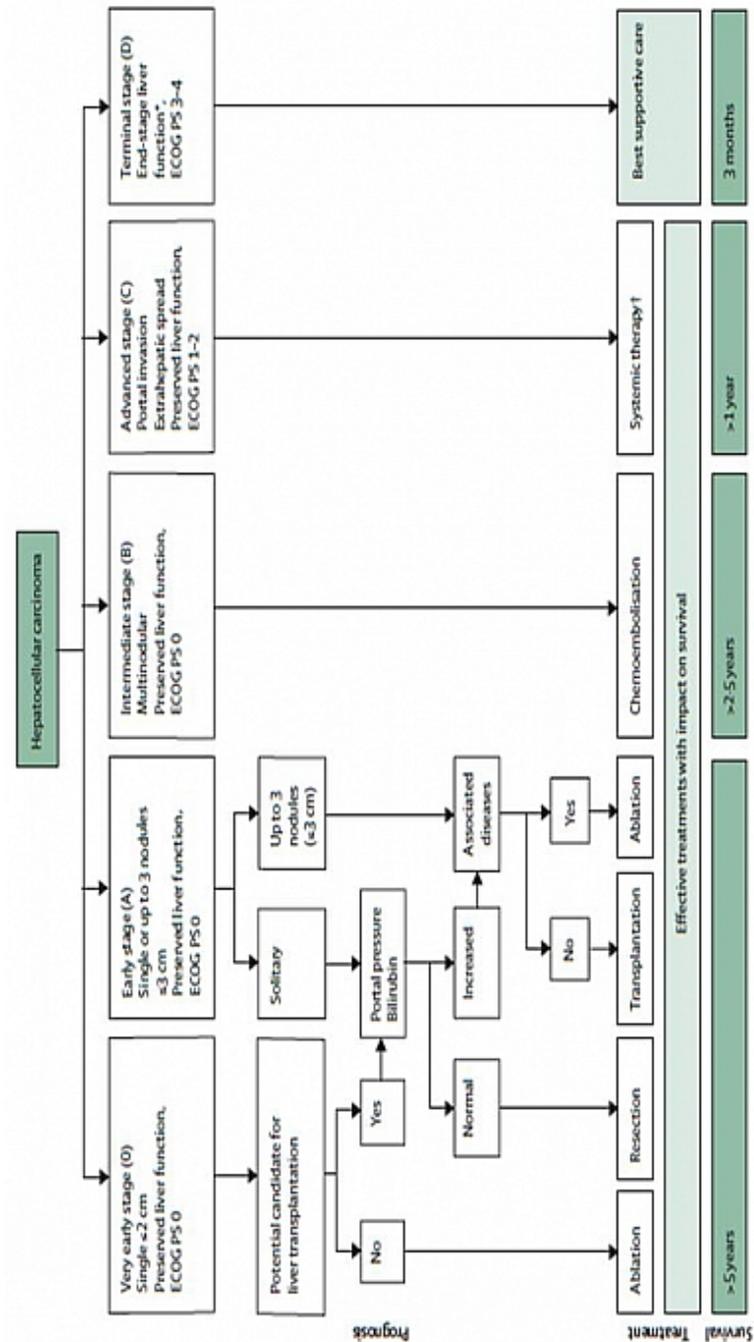
Tabela 2. Avaliação de características individuais e referentes ao tumor da amostra estudada. Página 36-39

Tabela 3. Resultados da elastase e SUDAM III realizados em amostras fecais da população estudada. Página 41

Tabela 4. Dados individuais referentes a cada participante da pesquisa. Página 42-43

LISTA DE IMAGENS

Figura 1. Estadiamento segundo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) e estratégias terapêuticas indicadas. Página 15



SUMÁRIO

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
1.1 INCIDÊNCIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	12
1.2 TRATAMENTO DO CHC.....	13
1.2.1 Estádios iniciais do CHC.....	15
1.2.2. Estádio intermediário do CHC.....	16
1.2.3. Estádio avançado do CHC.....	17
1.3. O SORAFENIBE.....	17
1.3.1. Limitações ao seu uso.....	18
1.3.1.1. Efeitos colaterais gastrintestinais.....	19
2. NORMAS DA REVISTA PARA PUBLICAÇÃO.....	22
2.1. Scope and policy.....	22
2.2. Preparation of manuscripts.....	23
2.3. Instructions for electronic manuscript submission.....	25
3. RESUMO.....	26
4. INTRODUÇÃO.....	27
5. METODOLOGIA.....	32
5.1. LOCAL DE ESTUDO.....	32
5.2. ASPECTOS ÉTICOS.....	32
5.3. DESENHO DO ESTUDO.....	32
5.4. AMOSTRA.....	32
5.5. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	33
5.5.1. Consulta da literatura.....	34
5.5.2. Variáveis analisadas.....	35
5.5.2. Análise dos dados e apresentação dos resultados.....	35

6. RESULTADOS.....	36
7. DISCUSSÃO.....	44
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	46
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
11. ANEXOS OU APÊNDICES.....	51

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. INCIDÊNCIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

As neoplasias primárias do fígado representam um importante problema de saúde. Em 2012, considerando os dados mundiais, foram responsáveis por 782.000 novos casos de câncer. Além da elevada incidência, esta afecção é responsável por altos índices de mortalidade, correspondendo à segunda principal causa de morte por câncer no mundo, atrás apenas do câncer de pulmão. [1] Constituem o quinto câncer mais comum na população masculina e o sétimo em mulheres. São mais comuns em países menos desenvolvidos, estando relacionado às hepatites virais, principalmente a hepatite B, em 80% dos casos. [2]

Podemos classificar os tumores hepáticos em três grupos distintos, considerando o aspecto anatomopatológico e o comportamento de cada um deles: o colangiocarcinoma, o hepatoblastoma e o carcinoma hepatocelular (CHC). Este último é o tumor primário mais comum no fígado, sendo responsável por 70 a 90% do total de casos [3]. Ele tem origem nos hepatócitos e comportamento altamente agressivo. Sua distribuição geográfica não é uniforme, devido à disparidade de prevalência de seus fatores de risco, como infecção pelo vírus da hepatite B (VHB), sendo, por esse motivo, mais comum na África Subsaariana e Ásia Oriental [4].

Os fatores de risco para o desenvolvimento de CHC estão bem descritos na literatura. Destaca-se a cirrose como principal fator envolvido na carcinogênese, e esta pode ser secundária a esteatohepatite alcoólica, esteatohepatite não alcoólica (NASH), infecção por vírus B ou por vírus C, ou ainda devido ao consumo de substâncias hepatotóxicas, como a aflatoxina B1, em pacientes com algum grau de lesão hepática preexistente. [5] Uma minoria de casos ocorre em fígado não cirrótico, e nestes é mais comum encontrarmos sorologia positiva para vírus B. Isto ocorre porque o vírus B, por ser um DNA-vírus, consegue unir seu material genético ao de hepatócitos humanos e gerar mutações celulares que promovem a replicação descontrolada, culminando no surgimento da neoplasia. Essa transformação maligna, contudo, demanda tempo, e por isso é mais comumente observada em pacientes infectados verticalmente - no período intraútero - que, conseqüentemente,

na vida adulta apresentam exposição acumulada ao vírus B mais importante do que pares de mesma idade recém expostos ao vírus. [6]

Devido à agressividade da doença, o ideal é diagnosticá-la ainda em estádios precoces, em que há possibilidade de adoção de tratamentos com intuito curativo. Seu rastreamento, portanto, está indicado para todos pacientes cirróticos, independente da etiologia, e para grande parte dos portadores de hepatite B, mesmo sem cirrose, já que a incidência de hepatocarcinoma nessa população é superior a 0,2% ao ano. A ultrassonografia é a técnica de primeira escolha por ser bem tolerada e amplamente disponível, além de apresentar sensibilidade de 60-80% e especificidade superior a 90%. [7] A dosagem de marcadores tumorais é uma outra alternativa não invasiva e dentre eles se destaca a alfafetoproteína, com sensibilidade de 60% e especificidade de 80%. Atualmente, com o propósito de aumentar a acurácia diagnóstica, ambos métodos devem ser realizados em pacientes de risco, em intervalos de 6 meses. [7]

Quando alguma lesão é evidenciada pelos exames supracitados, outros são empregados para se chegar ao diagnóstico definitivo. Diferente das demais neoplasias, que, na sua maioria demanda comprovação anatomopatológica, o CHC é reconhecido através de exames não invasivos, como Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética. Isso é possível porque o encontro de nódulo hepático maior que 1 cm de diâmetro e com captação precoce de contraste na fase arterial seguida de clareamento da lesão na fase venosa – fenômeno conhecido como *wash-out* – em exames contrastados apresentam sensibilidade de 71% e especificidade próxima a 100% para diagnóstico de carcinoma hepatocelular e é considerado diagnóstico de CHC segundo os consensos nacionais e internacionais. [7, 8, 9, 10, 11]

1.2. TRATAMENTO DO CHC

O tratamento do carcinoma hepatocelular envolve um aspecto singular. Enquanto a maioria dos demais tumores tem em seu estadiamento a base para seleção da terapia adequada, o tratamento do CHC leva em conta a avaliação funcional do fígado, além do estágio do tumor. A análise da função hepática mostra-

se indispensável, porque na maior parte das vezes, pela associação à cirrose hepática prévia, encontra-se comprometida. [7]

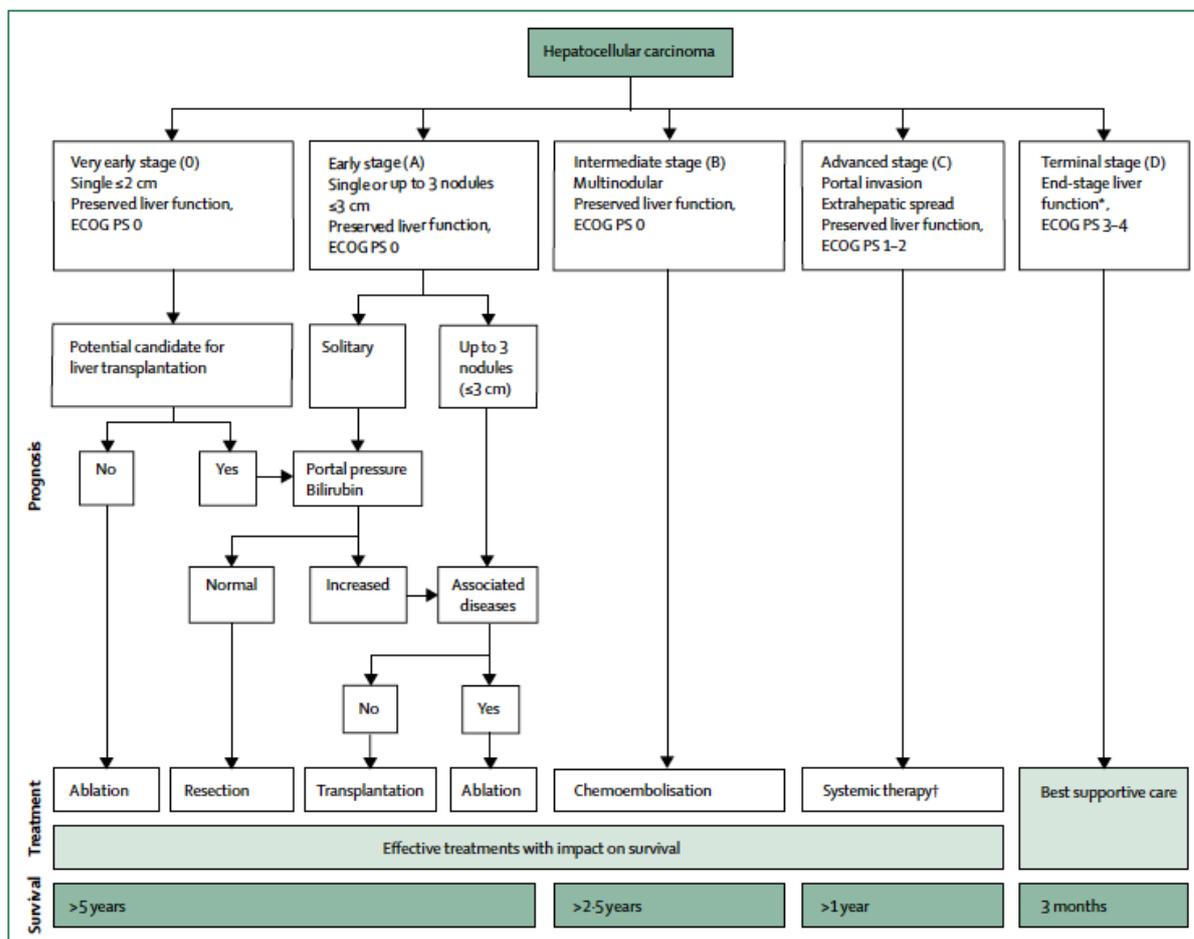
A classificação mais empregada para análise da função hepática atualmente é a de Child-Pugh, que leva em consideração 5 variáveis, duas clínicas e 3 laboratoriais, conforme exemplificado em tabela abaixo.

Tabela 1. Classificação de Child-Pugh (>7 pontos: classe A. 7 a 9 pontos: classe B. >9 pontos: classe C).

Variáveis	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Albumina(g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
BT(mg/dL)	<2	2-3	>3
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada/ Grave
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Grau I (ou suprimida com medicação)	Grau III-IV (ou refratária)

A escala mais usada no contexto de decisão terapêutica é a classificação Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), que oferece o prognóstico e terapêutica adequada para cada indivíduo. Ela leva em consideração a classificação *Child-Pugh*, o performance status do paciente, bem como a extensão radiológica do tumor. Aplicando-a, é possível reunir cada indivíduo em grupos específicos, com medidas terapêuticas distintas, como discutido abaixo.

Figura 1. Estadiamento segundo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) e estratégias terapêuticas indicadas.



Fonte: Forner A, Reig M, Bruix J. Lancet. 2018 Mar 31; 391 (10127): 1301-1314

1.2.1. ESTÁDIOS INICIAIS DO CHC

Este subgrupo corresponde aos estádio 0 e A da classificação BCLC. Para estes, o tratamento com intuito curativo está indicado e consiste em: ressecção cirúrgica, transplante hepático ou ablação local. [7]

No estágio 0, “*very early stage*”, estão incluídos os pacientes assintomáticos em fase inicial da doença, como pacientes Child A e com bom *performance status*, além de lesão solitária <2 cm. A ressecção cirúrgica é a escolha nesses casos e tem como pré-requisitos ausência de invasão macrovascular, função hepática preservada e ausência de hipertensão portal. [12] Pois na presença desta última, assim como na de hiperbilirrubinemia, há indicação de transplante. É comum haver recorrência após ressecção, devido a metástases intrahepáticas não visualizadas no

momento do procedimento, sendo necessário o acompanhamento para indicação de outras ressecções ou de transplante hepático no futuro. [6]

O estágio A inclui os indivíduos com bom performance status, *Child-Pugh A-C*, com nódulo hepático único <5 cm, ou até 3 lesões que não ultrapassem 3 cm de diâmetro cada. Estes dados compõem os critérios de Milão, e quando presentes indicam o transplante hepático como melhor tratamento. Uma vantagem deste procedimento é a remoção de metástases intrahepáticas desconhecidas, enquanto as desvantagens são o maior risco cirúrgico e a dependência de órgãos disponíveis para doação.

A ablação está indicada para pacientes em estágio inicial do CHC (BCLC 0 e A) que não tem indicação de ressecção ou transplante. Normalmente é feito com injeção local de álcool ou por alteração de temperatura, como na radiofrequência (RF). Apesar de ser usado como segunda escolha diante da impossibilidade de realização de ressecção, a RF mostrou ter eficácia semelhante quando realizada em estágios iniciais da doença, além de apresentar menor taxa de complicações e custo. [13]

1.2.2. ESTÁDIO INTERMEDIÁRIO DO CHC

Neste estão incluídos os pacientes BCLC B, os quais possuem doença assintomática, porém grande ou multifocal: mais de um nódulo com diâmetro maior que 3 cm, ou mais de 3 lesões, independente de seus tamanhos. [12]

A terapêutica mais adequada para tais pacientes é a quimioembolização transarterial (TACE), que consiste na injeção de agentes quimioterápicos e partículas embolizantes na circulação arterial hepática. Estas levam à obstrução vascular, a qual prolonga o tempo de exposição das células neoplásicas ao quimioterápico. Uma resposta maior que 50% é esperada com o tratamento e resulta em melhora na sobrevida e diminuição da progressão do crescimento tumoral. [12]

1.2.3. ESTÁDIO AVANÇADO DO CHC

Considera-se doença em fase avançada quando a mesma é sintomática ou há invasão vascular ou metástases à distância, caracterizando o estágio C da classificação BCLC. Estes indivíduos não são mais candidatos à terapias curativas como as citadas anteriormente, mas podem se beneficiar de prolongamento de sobrevida com uso de medicamentos de ação sistêmica. [14]

Dos medicamentos reconhecidamente eficazes para o tratamento sistêmico do CHC, o sorafenibe é a droga considerada de primeira linha [15]. Ele se mostrou eficaz em aumentar a sobrevida destes pacientes em cerca de 3 meses [16].

Além do sorafenibe, há atualmente outras opções, como o linvatinib, também de primeira linha, e o regorafenibe, de segunda. [7] Imunoterapia, como o nivolumab, tem sido promissora no tratamento do CHC com resultados animadores [17].

1.3. O SORAFENIBE

O sorafenibe é um agente antiangiogênico recentemente introduzido no arsenal terapêutico contra o CHC, após a realização do estudo SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol), publicado em 2008 na revista científica *New England Journal of Medicine*. [16]

Quanto ao seu mecanismo de ação, sabemos que é potente inibidor de Raf-1, além de apresentar atividade contra múltiplos receptores tirosina-quinase envolvidos na neovascularização e progressão tumoral (VEGFR-2, VEGFR-3, receptor β do fator de crescimento derivado de plaqueta, Flt-3, e c-KIT1) [14].

O uso da droga em estudos clínicos resultou em inibição da angiogênese, nível aumentado de apoptose tumoral, necrose central e indução de hipóxia tumoral após 3 dias de administração [19].

1.3.1. LIMITAÇÕES AO SEU USO

O alto custo desta medicação é a primeira grande limitação para a difusão do seu uso, principalmente, em países em desenvolvimento. Segundo a literatura, o tratamento custa \$5,400 mensais nos EUA, €3,562 na França, \$1,400 na Coreia, e \$7,300 na China [20]. Segundo a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), em 2017 a média mensal dispensada pelo Ministério da Saúde para tal tratamento foi de R\$ 4.867,80 por paciente. [21]

Uma outra limitação são os inúmeros efeitos colaterais já documentados, como manifestações cutâneas, hipertensão, hipotireoidismo, fadiga, mielossupressão, eventos trombóticos, pancreatite aguda e diarreia. [22, 23]

As manifestações cutâneas são altamente prevalentes nesta população e se apresentam de formas diversas, sendo mais comum o desenvolvimento de eritema acral, hemorragias subungueais e *rash* facial eritematoso. O eritema acral normalmente aparece como áreas eritematosas e edemaciadas, dolorosas e comumente associadas à hiperqueratose, que acomete mais as superfícies palmares de mãos e plantares de pés. Diferem da síndrome mão-pé, comumente apresentada após uso de outros quimioterápicos, por ser mais localizada e ter maior associação à hiperqueratose. As hemorragias subungueais são indolores e provavelmente estão associadas à fragilidade capilar resultante da diminuição de VEGF por antagonismo da molécula de sorafenibe. O *rash* facial é comumente associado a disestesias e piora com a exposição ao calor. [24]

Apesar do desconforto associado, o desenvolvimento precoce de efeito colateral cutâneo por pacientes em uso de sorafenibe é um bom preditor de controle tumoral. [25] Em um estudo realizado na Itália, 48,3% dos pacientes com manifestações cutâneas atingiram controle tumoral. Tal resultado foi observado em apenas 19.4% do grupo sem toxicidade cutânea. [26]

1.3.1.1. EFEITOS COLATERAIS GASTRINTESTINAIS

Os efeitos colaterais gastrintestinais são os mais comumente observados durante o tratamento com sorafenibe, e ainda não tiveram sua fisiopatologia bem documentada.

A diarreia é o evento adverso mais comum, acometendo 39-48% dos usuários da droga [27]. Um fator possivelmente envolvido no desenvolvimento deste quadro é o comprometimento da função pancreática exócrina.

Para o levantamento de hipóteses que relacionem a insuficiência pancreática à administração de sorafenibe é importante revisar sobre como ocorre o funcionamento normal deste órgão. O pâncreas é um órgão com dupla função, endócrina e exócrina, sendo esta última constituída pela liberação de enzimas (proteolíticas, lipolíticas e amilolíticas) e eletrólitos no lúmen duodenal, indispensáveis para a digestão. Tais enzimas, em sua maioria, são secretadas em sua forma inativa e dependem de um meio propício na luz intestinal para sua ativação, destacando-se a necessidade de sais de cálcio e da enteroquinase neste processo. As enzimas lipase e amilase, contudo, já são excretadas pelo pâncreas na sua forma ativa, refletindo mais fielmente o funcionamento do órgão, pela independência de outros fatores. Sendo assim, o mau funcionamento pancreático pode se externalizar por três quadros distintos: deficiência parcial ou total na produção das suas enzimas, alterações na ativação das mesmas ou condições luminiais impróprias para ação enzimática (como alterações no pH, temperatura, quantidade de substrato, etc.). [28, 29, 30]

A deficiência parcial ou total na produção gera quadros de má absorção pancreática, e ocorre quando há extenso comprometimento do parênquima pancreático (ficando evidente apenas quando há redução de 80% ou mais na produção de lipase e/ou tripsina). É vista principalmente nos casos de pancreatites crônicas, neoplasias ou após ressecções extensas da glândula. No nosso meio destacamos a pancreatite crônica secundária ao alcoolismo como a responsável pela maior parte dos casos. [31]

Lesões na microvasculatura pancreática também poderiam ser causa de disfunção pancreática. Na tireoide, pacientes que fizeram uso de medicamentos

antiangiogênicos, como o sorafenibe, apresentaram disfunção da glândula conforme relatado por Widakowich et al. (2007). Neste estudo foi observado comprometimento do parênquima da tireoide e, conseqüentemente, diminuição de sua função. [27] Semelhante ao que ocorre na tireoide, este fenômeno poderia ser causa de disfunção pancreática resultando em menor liberação de enzimas digestivas para o lúmen duodenal, sobretudo de lipase, levando a fenômenos disabsortivos, que poderiam culminar em esteatorréia. A eliminação de gordura nas fezes é um dos sintomas mais prevalentes na população em uso desta droga, e reforça a hipótese aventada.

Tal disfunção pancreática secundária ao uso de sorafenibe foi sugerida também em estudo recente que notou desenvolvimento de hipofosfatemia nestes pacientes. A má-absorção resultante do quadro levaria à hipovitaminose D, que explicaria os baixos níveis séricos de fosfato encontrados. [32]

O desenvolvimento de diarreia, assim como de reações cutâneas ou hipertensão, está associado a melhor prognóstico e tem efeito aditivo. Em revisão sistemática recente, o *hazard ratio* para sobrevivência global comparando aqueles que apresentaram diarreia aos que não apresentaram, foi de 0.42 (95% confidence interval (CI): 0.30-0.60; $p < 0.00001$) [33], sugerindo que aqueles que desenvolvem tal efeito colateral apresentam maior sobrevida.

Ao contrário da diarreia e reações cutâneas, a insuficiência pancreática exócrina por uso de sorafenibe não é um efeito colateral bem documentado na literatura científica. Os poucos artigos que abordam o assunto apenas hipotetizam uma ligação entre o uso da droga e seu aparecimento, faltando a análise objetiva de marcadores que a confirmem. [34]

Para acessar a função pancreática exócrina, dispomos atualmente da dosagem de elastase fecal, enzima específica do pâncreas e que sofre mínima degradação no tubo digestivo. [35] Outros métodos indiretos para acessar tal função possuem baixa sensibilidade para detecção da doença em seus estágios iniciais, sendo pouco confiáveis para análise de insuficiência pancreática exócrina leve ou moderada. A elastase fecal, por outro lado, possui sensibilidade de 63% para a doença leve e 100% para moderada ou severa, além de especificidade de 93%,

sendo o marcador mais adequado para análise de casos suspeitos de insuficiência pancreática exócrina inicial. [36]

2. NORMAS DA REVISTA PARA PUBLICAÇÃO

Revista escolhida: Arquivos de Gastroenterologia

2.1. Scope and policy:

The Archives of Gastroenterology publishes originals and unseen contributions, from national and foreign researchers, compatible with the goals of the Journal and suited to the scientific and editorials standards.

The submission of the manuscript implies that the work in full or part (s) it has not been published in another source or means of communication and not under review in another journal for publication.

Only Original studies, from clinical or surgical nature, new techniques and epidemiology studies are accepted. Review article are accepted only by invitation from the Editorial Board. Case reports are not published. The Original Article sections are: Endoscopy, Surgery, Hepatology, Digestive Motility, Clinical Gastroenterology, Experimental Surgery, Pediatric Gastroenterology, Gastroenterological Clinical Pathology, and Nutrition.

It also publishes Editorials, Letter to the Editor, Consensus, Brief communication and Supplements.

The assessment work is done impartially, anonymous and usually peer review, omitting to the reviewers, any identification of its origin. The estimated time process is 90 days from submission. Anonymity is guaranteed throughout the trial process. The decision about acceptance for publication is taken by the Editorial Board.

No fee is required from authors for submission, evaluation and publication of articles. The Archives of Gastroenterology is available online with an open and free access. It is not necessary to ask the journal for permission for electronic copy, provided that the proper credit is given to the original source.

No any article processing charge are impose to the authors. The Archives of Gastroenterology is full available with an open and free access.

2.2. Preparation of manuscripts:

The text must be in English language.

The number of authors is limited to six for Original Articles and three for Brief Communication. Exceptions can be made in the case of multicentric studies.

The word limit for Brief Communication recommended is no more than 2500; it may contain a figure and a table and the references do not exceed 15.

Articles of research involving human subjects must be marked in Methods section, expressly agreed with the ethical standards and with due informed consent of the participants. Research with human must bring the title page the number of the opinion of the Committee's approval of Research Ethics. Brazilian studies should be in accordance with Resolution 466/2012 of the National Health Council of the Ministry of Health (Brazil), which deals with the Code of Ethics for Human Research, and for studies outside Brazil, shall be in accordance with the Declaration of Helsinki.

Studies involving animals should state the agreement with international ethical principles (e.g., Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain, published in PAIN, 16: 109-110, 1983) and national instructions (Laws 6638 / 79, 9605/98, 24665/34 Decree) governing animal research and bring the number of the opinion approved by the Ethics Committee on Animal Research.

For clinical trials, the presentation of the clinical trial registration number on the Methods is mandatory. The complete list of all clinical trials registries can be found at: <http://www.who.int/ictcp/network/primary/en/index.html>.

It is recommended a cover letter with the intention in publish on the Archives of Gastroenterology, highlighting the importance of this publication and research. This letter must be written in the "Author's Cover Letter" field in the online submission.

By determination of SciELO, the adoption of ORCID as an identifier of the authors will become mandatory from January 2019. Therefore, the journal Arquivos

de Gastroenterologia encourages authors to create their ORCID. As of July 1, 2018, the ORCID registration of all authors will be mandatory during article submission.

Format

The submitted manuscript must be sent in Microsoft Word format and organized as follows:

1) Title; (in English and Portuguese); for foreign authors the translation will be done.

2) Authors names; do not insert staff positions or similar adjectives. For each author should be described his participation in the study. (e.g. data collection, survey execution, writing of text, statistical analysis and so on).

3) The department and institution where the work was performed.

4) The name, telephone number, electronic address and postal correspondence address of author to whom galley proofs and requests for reprints should be sent.

5) Acknowledgement of grants and other financial support. Interest of conflicts must be declared or not if so. If so, sponsors must be declared.

6) Structured Abstract (Background, Objective, Methods, Results, and Conclusion) - The papers should be sent in English and Portuguese (200 – 600 words); abbreviations, footnotes and references should be avoided; for foreign authors the translation will be done.

7) Headings (3 to 10). Always use terms of Medical Subject Headings (MESH) list from MEDLINE. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

8) We strongly recommend this paper division: Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion; Acknowledgements.

9) All contributors who do not meet the criteria for authorship may be mentioned in Acknowledgments.

10) References - Archives of Gastroenterology adopts the Vancouver format. Complete text in: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html Cite references in the text using Arabic numerals in the order of appearance, within parentheses. Do not arrange the list alphabetically. For up to six authors, list all authors. For more than six authors, list first six authors followed by "et al."

11) Tables and Figures should be cited in the text in Arabic numerals. Preferably, attached separately in JPG or PNG. If they are inside the article, they should after the references. Please do not insert tables and figures in the middle of the text.

12) Tables (in Microsoft Word or Excel format) - Is called Table only when there are numeric results. Explanations and abbreviations should be placed in the footer of the table.

13) Figures - Named as "Figure" whenever it is: written questionnaire, photographs, graphics and drawings. They must be sent in high resolution digital format (2 mb). The Figures should contain a short text on the subject.

2.3. Instructions for electronic manuscript submission: Submissions only through the ScholarOne interface, on SciELO Portal:

<http://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo>

We reiterate that no fee is required from authors for submission, evaluation and publication of articles. The Archives of Gastroenterology is available online with an open and free access.

RESUMO

O carcinoma hepatocelular é a neoplasia hepática primária mais comum. É um carcinoma agressivo, com alta mortalidade associada. Em estádios avançados, a terapia sistêmica com sorafenibe é a única opção disponível em nosso meio. Em estádios iniciais ou intermediário, o uso desta droga é tido como alternativa em caso de falha da primeira opção. O sorafenibe tem um amplo espectro de efeitos colaterais bem descritos na literatura, sendo frequente a associação entre seu uso e aparecimento de quadros diarreicos. O objetivo deste estudo foi avaliar a função exócrina do pâncreas destes pacientes, com a finalidade de estabelecer possível associação entre o quadro diarreico após introdução do sorafenibe e o desenvolvimento de insuficiência pancreática exócrina. O estudo foi dividido em duas partes com metodologias distintas: a primeira, retrospectiva e qualitativa, foi composta por revisão de prontuários; a segunda, transversal e quantitativa, consistiu na dosagem laboratorial da elastase fecal e SUDAM III. Foram incluídos os pacientes com CHC em uso de sorafenibe no estado de Sergipe. A função pancreática exócrina foi avaliada pela dosagem da elastase fecal, adotando-se 200 mcg/g de fezes como limite mínimo da normalidade. Contamos com uma amostra total de sete pacientes, dentre os quais cinco (71.5%) apresentavam diarreia. Valores abaixo do mínimo foram encontrados em dois pacientes estudados, com valores correspondentes de 39 mg/g e 112 mcg/g de fezes, compatíveis com insuficiência pancreática grave e insuficiência pancreática leve a moderada, respectivamente. Os demais pacientes apresentaram elastase >200 mcg/g. Assim, este estudo evidenciou que pacientes em uso de sorafenibe para tratamento do CHC podem apresentar níveis diminuídos de elastase fecal traduzindo insuficiência pancreática exócrina, justificando o surgimento de diarreia nesta população.

Palavras-Chaves: Sorafenibe; Diarreia; Insuficiência pancreática; elastase fecal; CHC.

4. INTRODUÇÃO

As neoplasias primárias do fígado representam um importante problema de saúde. Em 2012, considerando os dados mundiais, foram responsáveis por 782.000 novos casos de câncer. Além da elevada incidência, esta afecção é responsável por altos índices de mortalidade, correspondendo à segunda principal causa de morte por câncer no mundo, atrás apenas do câncer de pulmão. [1] Constituem o quinto câncer mais comum na população masculina e o sétimo em mulheres. São mais comuns em países menos desenvolvidos, estando relacionado às hepatites virais, principalmente a hepatite B, em 80% dos casos. [2]

Podemos classificar os tumores hepáticos em três grupos distintos, considerando o aspecto anatomopatológico e o comportamento de cada um deles: o colangiocarcinoma, o hepatoblastoma e o carcinoma hepatocelular (CHC). Este último é o tumor primário mais comum no fígado, sendo responsável por 70 a 90% do total de casos. [3] Ele tem origem nos hepatócitos e comportamento altamente agressivo. Sua distribuição geográfica não é uniforme, devido à disparidade de prevalência de seus fatores de risco, como infecção pelo vírus da hepatite B (VHB), sendo, por esse motivo, mais comum na África Subsaariana e Ásia Oriental. [4]

Os fatores de risco para o desenvolvimento de CHC estão bem descritos na literatura. Destaca-se a cirrose como principal fator envolvido na carcinogênese, e esta pode ser secundária a esteatohepatite alcoólica, esteatohepatite não alcoólica (NASH), infecção por vírus B ou por vírus C, ou ainda devido ao consumo de substâncias hepatotóxicas, como a aflatoxina B1, em pacientes com algum grau de lesão hepática preexistente. [5]

Devido à agressividade da doença, o ideal é diagnosticá-la ainda em estádios precoces, em que há possibilidade de adoção de tratamentos com intuito curativo. Seu rastreamento, portanto, está indicado para todos pacientes cirróticos, independente da etiologia, e para grande parte dos portadores de hepatite B, mesmo sem cirrose, já que a incidência de hepatocarcinoma nessa população é superior a 0,2% ao ano. A ultrassonografia é a técnica de primeira escolha por ser bem tolerada e amplamente disponível, além de apresentar sensibilidade de 60-80% e especificidade superior a 90%. [7] A dosagem de marcadores tumorais é uma outra alternativa não invasiva e dentre eles se destaca a alfafetoproteína, com

sensibilidade de 60% e especificidade de 80%. Atualmente, com o propósito de aumentar a acurácia diagnóstica, ambos métodos devem ser realizados em pacientes de risco, em intervalos de 6 meses. [7]

Quando alguma lesão é evidenciada pelos exames supracitados, outros são empregados para se chegar ao diagnóstico definitivo. Diferente das demais neoplasias, que, na sua maioria demanda comprovação anatomopatológica, o CHC é reconhecido através de exames não invasivos, como Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética. Isso é possível porque o encontro de nódulo hepático maior que 1 cm de diâmetro e com captação precoce de contraste na fase arterial seguida de clareamento da lesão na fase venosa – fenômeno conhecido como *wash-out* – em exames contrastados apresentam sensibilidade de 71% e especificidade próxima a 100% para diagnóstico de carcinoma hepatocelular e é considerado diagnóstico de CHC segundo os consensos nacionais e internacionais. [7, 8, 9, 10, 11]

O tratamento do carcinoma hepatocelular envolve um aspecto singular. Enquanto a maioria dos demais tumores tem em seu estadiamento a base para seleção da terapia adequada, o tratamento do CHC leva em conta a avaliação funcional do fígado, além do estágio do tumor. A análise da função hepática mostra-se indispensável, porque na maior parte das vezes, pela associação a cirrose hepática prévia, encontra-se comprometida. [7]

A escala mais usada no contexto de decisão terapêutica é a classificação Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), que oferece o prognóstico e terapêutica adequada para cada indivíduo. Ela leva em consideração a classificação *Child-Pugh*, o *performance status* do paciente, bem como a extensão radiológica do tumor.

Dos medicamentos reconhecidamente eficazes para o tratamento sistêmico do CHC, o sorafenibe é a droga considerada de primeira linha. [15] Ele se mostrou eficaz em aumentar a sobrevida destes pacientes em cerca de 3 meses. [16] É um agente antiangiogênico recentemente introduzido no arsenal terapêutico contra o CHC, após a realização do estudo SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol), publicado em 2008 na revista científica *New England Journal of Medicine*. [16]

Quanto ao seu mecanismo de ação, sabemos que é potente inibidor de Raf-1, além de apresentar atividade contra múltiplos receptores tirosina-quinase envolvidos na neovascularização e progressão tumoral (VEGFR-2, VEGFR-3, receptor β do fator de crescimento derivado de plaqueta, Flt-3, e c-KIT1). [18]

O uso da droga em estudos clínicos resultou em inibição da angiogênese, nível aumentado de apoptose tumoral, necrose central e indução de hipóxia tumoral após 3 dias de administração. [19]

O alto custo desta medicação, porém, é a primeira grande limitação para a difusão do seu uso, principalmente, em países em desenvolvimento. Segundo a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), em 2017 a média mensal dispensada pelo Ministério da Saúde para tal tratamento foi de R\$ 4.867,80 por paciente. [21]

Uma outra limitação são os inúmeros efeitos colaterais já documentados, como manifestações cutâneas, hipertensão, hipotireoidismo, fadiga, mielossupressão, eventos trombóticos, pancreatite aguda e diarreia [22, 23].

As manifestações cutâneas são altamente prevalentes nesta população e se apresentam de formas diversas, sendo mais comum o desenvolvimento de eritema acral, hemorragias subungueais e *rash* facial eritematoso. O eritema acral normalmente aparece como áreas eritematosas e edemaciadas, dolorosas e comumente associadas à hiperqueratose, que acomete mais as superfícies palmares de mãos e plantares de pés. Diferem da síndrome mão-pé comumente apresentada após uso de outros quimioterápicos, por ser mais localizada e ter maior associação à hiperqueratose. As hemorragias subungueais são indolores e provavelmente estão associadas à fragilidade capilar resultante da diminuição de VEGF por antagonismo da molécula de sorafenibe. O *rash* facial é comumente associado a disestesias e piora com a exposição ao calor. [24]

Apesar do desconforto associado, o desenvolvimento precoce de efeito colateral cutâneo por pacientes em uso de sorafenibe é um bom preditor de controle tumoral. [25] Em um estudo realizado na Itália, 48,3% dos pacientes com manifestações cutâneas atingiram controle tumoral. Tal resultado foi observado em apenas 19,4% do grupo sem toxicidade cutânea. [26]

A diarreia é o evento adverso mais comum, acometendo 39-48% dos usuários da droga. [27] Um fator possivelmente envolvido no desenvolvimento deste quadro é o comprometimento da função pancreática exócrina.

Para o levantamento de hipóteses que relacionem a insuficiência pancreática à administração de sorafenibe é importante revisar sobre como ocorre o funcionamento normal deste órgão. O pâncreas é um órgão com dupla função, endócrina e exócrina, sendo esta última constituída pela liberação de enzimas (proteolíticas, lipolíticas e amilolíticas) e eletrólitos no lúmen duodenal, indispensáveis para a digestão. A deficiência parcial ou total na produção destas gera quadros de má absorção pancreática, e ocorre quando há extenso comprometimento do parênquima pancreático (ficando evidente apenas quando há redução de 80% ou mais na produção de lipase e/ou tripsina). [28, 29, 30] É vista principalmente nos casos de pancreatites crônicas, neoplasias ou após ressecções extensas da glândula. No nosso meio destacamos a pancreatite crônica secundária a alcoolismo como a responsável pela maior parte dos casos. [31]

Lesões na microvasculatura pancreática também poderiam ser causa de disfunção pancreática. Na tireoide, pacientes que fizeram uso de medicamentos antiangiogênicos, como o sorafenibe, apresentaram disfunção da glândula conforme relatado por Widakowich et al. (2007). [27] Neste estudo foi observado comprometimento do parênquima da tireoide e, conseqüentemente, diminuição de sua função. Semelhante ao que ocorre na tireoide, este fenômeno poderia ser causa de disfunção pancreática resultando em menor liberação de enzimas digestivas para o lúmen duodenal, sobretudo de lipase, levando a fenômenos disabsortivos, que poderiam culminar em esteatorréia. A eliminação de gordura nas fezes é um dos sintomas mais prevalentes na população em uso desta droga, e reforça a hipótese aventada.

Apesar dos inúmeros relatos na literatura de efeitos colaterais em pacientes em uso terapêutico do sorafenibe, são escassos os trabalhos acerca dos eventos gastrintestinais. Estes, contudo, são os mais frequentes nesta população, e ainda não tiveram sua fisiopatologia bem documentada. Os poucos artigos que abordam o assunto se limitam a citar a possível relação entre o uso da droga e o

desenvolvimento de insuficiência pancreática exócrina, faltando a análise objetiva de marcadores que a confirmem. [34]

Por tais motivos, o desenvolvimento de diarreia foi o efeito colateral escolhido para ser abordado no presente estudo. Objetivando uma análise objetiva da função pancreática exócrina nesta população, que nos permitissem testar a hipótese criada, amostras fecais de cada paciente foram obtidas e submetidas aos testes da elastase fecal e SUDAM III.

5. METODOLOGIA

5.1. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), hospital escola localizado em Aracaju-Sergipe, e no ambulatório de oncologia do Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE), hospital de referência no estado para o tratamento de neoplasias no setor público. Os testes laboratoriais foram realizados no Lamac (Laboratório Médico de Análises Clínicas).

5.2. ASPECTOS ÉTICOS

Tanto o presente estudo quanto o seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFS. O TCLE foi obtido de todos os pacientes incluídos no estudo.

5.3. DESENHO DO ESTUDO

Estudo clínico transversal descritivo, constituído por revisão de prontuário e realização de exames laboratoriais (dosagem de elastase fecal e SUDAM III em amostras fecais).

5.4. AMOSTRA

A amostra foi selecionada visando englobar parte dos pacientes do estado de Sergipe com diagnóstico de CHC e em uso de sorafenibe. Para isso, recorreremos aos ambulatórios de referência em hepatologia e oncologia do estado no serviço público.

Foram incluídos pacientes em uso de sorafenibe há pelo menos 3 meses, com diagnóstico de CHC em estágio avançado evidenciado por exame de imagem ou biópsia, sem indicação de tratamento curativo, acompanhados no serviço público

de saúde, e que concordaram em participar da pesquisa através da assinatura do TCLE.

Foram excluídos os pacientes cujos prontuários foram analisados, mas que vieram a óbito antes da realização dos testes laboratoriais, bem com aqueles que não possuíam o tempo mínimo de uso da medicação ou que descontinuaram seu uso.

Um total de 31 pacientes diagnosticados com CHC e em uso de sorafenibe foram selecionados. Dentre esses, 17 foram excluídos do estudo por terem descontinuado o acompanhamento médico, por provável óbito. Além desses, dois foram excluídos por terem cessado o tratamento com sorafenibe, um outro por usar o medicamento por menos de 3 meses (tempo considerado mínimo para inclusão no presente estudo), um por morar muito distante da capital, o que dificultaria os deslocamentos necessários, e três por problemas de acesso ao prontuário. Dessa forma, ao final da coleta de dados, 7 pacientes foram inseridos no estudo.

5.5. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Os procedimentos metodológicos foram divididos em três partes distintas.

A primeira parte, que dá forma ao presente trabalho, correspondeu à revisão ampla da literatura, em busca de estudos que apontassem não só a existência, mas também possíveis justificativas para o frequente desenvolvimento de diarreia entre pacientes em uso de sorafenibe. Devido a escassez de trabalhos publicados sobre o assunto, percebeu-se a necessidade da realização do presente estudo, visando testar a hipótese de possível associação entre o uso de sorafenibe e desenvolvimento de insuficiência pancreática exócrina, manifestada pelo surgimento de quadro diarreico.

Posteriormente foram avaliados os prontuários disponíveis que preenchiam os critérios informados acima, obtidos no HU e no HUSE. A partir destes, obtivemos dados quanto ao tempo de diagnóstico, presença ou ausência de cirrose, possível causa desta, idade, tempo em uso de sorafenibe, desenvolvimento de diarreia, etc.

E, finalmente, os pacientes que compareceram ao LAMAC para realização dos exames laboratoriais solicitados para testar nossa hipótese, especificamente o SUDAM III e a elastase fecal. De acordo com a literatura vigente, adotamos o valor de 200mcg/g de fezes como limite para detecção de insuficiência pancreática exócrina. [35]

5.5.1. CONSULTA DA LITERATURA

Antes de proceder à revisão, identificamos os termos pertinentes, com os quais teríamos acesso à maioria dos textos publicados sobre o assunto. Para isso, usamos a plataforma *MESH* do pubmed.

O segundo passo consistiu em aplicar os descritores encontrados no *MESH* a bases de dados. Pelo amplo acervo digital e pela facilidade de acesso, optamos pelo uso da Pubmed, Lilacs e portal de periódico da CAPES.

Consultamos a literatura no dia 06/10/18, às 13:15, através dos seguintes termos descritores: (((("Pancreas, Exocrine"[Mesh]) OR "Pancreatic Elastase"[Mesh])) OR "Pancreatic Diseases"[Mesh]) AND "sorafenib" [Supplementary Concept]. Encontramos 59 resultados no pubmed, dentre os quais apenas oito estabeleciam ligação direta entre sorafenibe e efeitos colaterais pancreáticos. A pesquisa não retornou resultados na base Lilacs ou no periódico da CAPES. Dentre os oito, sete eram relatos de caso sobre pancreatite aguda, sem mencionar insuficiência pancreática, e um discorria sobre atrofia do pâncreas. Nenhum citou desenvolvimento de insuficiência pancreática. [22, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43]

Quando usados os descritores ("sorafenib" [Supplementary Concept]) AND "Diarrhea"[Mesh], encontramos 63 resultados no pubmed. Destes, apenas nove discorriam diretamente sobre efeitos colaterais do uso de tal medicação, dentre os quais oito não faziam referência à insuficiência pancreática, e apenas um citava a possibilidade de sua existência. Nenhum resultado foi encontrado na base Lilacs. Sete artigos retornaram da busca no periódico da CAPES, nenhum correlacionando sorafenibe ao desenvolvimento de diarreia. [32, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51]

Ao pesquisar (("sorafenib" [Supplementary Concept]) AND "Pancreas"[Mesh]), foram encontrados sete resultados no pubmed, sendo apenas cinco relevantes: um deste citando apenas elevação enzimática, sem insuficiência pancreática; outro apenas citando alteração no volume do órgão; e um terceiro realmente estabelecendo ligação entre o uso de sorafenib e o desenvolvimento de insuficiência pancreática. Não houve resultados na base Lilacs. Houve apenas um no portal de periódicos da CAPES, não sendo relevante para a busca. [32, 39, 52, 53, 54]

Os descritores ("sorafenib" [Supplementary Concept]) AND "Exocrine Pancreatic Insufficiency"[Mesh] não resultaram em quaisquer artigos, em nenhuma das três bases utilizadas.

5.5.2 VARIÁVEIS ANALISADAS

Variáveis primárias: quantificação de elastase fecal e presença de gordura fecal evidenciada em exame SUDAM III. Para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina foram aplicados testes de função pancreática, especificamente a dosagem de elastase fecal (por ter alta sensibilidade, especificidade e ser estável ao longo do dia) [55] e o SUDAM III (de menor sensibilidade e especificidade) [56]. A elastase fecal foi colhida de todos pacientes, e o SUDAM III, de 5, por sua menor sensibilidade, e conseqüentemente menor significância para o presente estudo.

Variáveis secundárias. Os dados coletados foram avaliados junto a outras variáveis, obtidas em revisão do prontuário, para avaliação de possíveis fatores de predisposição. Foram elas: tempo de uso da droga, tempo desde diagnóstico, anti-HCV, AgHBs, AST, ALT, AFP, INR, BT, albumina, creatinina, presença de diarreia, etc.

Dados complementares também foram colhidos, como idade, idade ao diagnóstico, tempo de evolução do CHC, sexo, presença de cirrose, álcool como causa da cirrose.

5.5.3. ANÁLISE DOS DADOS E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Inicialmente os dados coletados foram agrupados em tabela padronizada usando o Excel. Após conclusão da revisão de prontuário e recebimento dos resultados laboratoriais, prosseguimos com a análise estatística das variáveis.

Os resultados serão apresentados através de tabelas de frequência, com variáveis numéricas, como médias e desvio padrão, e discutidos em mesmo tópico.

6. RESULTADOS

Características referentes ao próprio indivíduo ou à doença, foram obtidas dos 7 participantes da pesquisa mediante revisão de prontuário e estão expostas na tabela abaixo.

Tabela 2. Avaliação de características individuais e referentes ao tumor da amostra estudada.

Variáveis analisadas	Valores
Idade (média \pm desvio padrão)	59.85 \pm 9.72 anos
Sexo (N,%)	
Feminino	1 (14.3)
Masculino	6 (85.8)
Idade ao diagnóstico (média \pm desvio padrão)	56 \pm 9.72 anos
Tempo de evolução do CHC (média)	3.71 anos
Tempo de uso do sorafenibe (média)	11.8 meses
Presença de cirrose (N, %)	7 (100)
Presença de ascite (N,%)	1 (14.3)

Continua.

Variáveis analisadas	Valores
Abuso de álcool (N,%)	1 (14.3)
Infecção por vírus B/AgHBs + (N,%)	1 (14.3)
Infecção por vírus C/Anti-HCV + (N,%)	2 (28.6)
Álcool + infecção por vírus C (N,%)	2 (28.6)
Etiologia não identificada (N,%)	1 (14.3)
Escore Child-Pugh (média ± desvio padrão; mediana)	5.85 ± 0.83; 6
A	5
B	2
C	0
Classificação BCLC (N,%)	
A	3 (42.9)
B	4 (57.2)
Okuda (N,%)	
1	7 (100)
2	0 (0)
MELD (média ± desvio padrão)	8.86 ± 2.4
Albumina (média ± desvio-padrão)	3.7 ± 0.6 g/dL

Continua

Variáveis analisadas	Valores
AST (média ± desvio-padrão)	60.7 ± 35 U/L
ALT (média ± desvio-padrão)	47.33 ± 16.7 U/L
AFP (média ± desvio-padrão)	71 ± 80 ng/mL
menor valor	5 ng/ml
maior valor	224 ng/ml
BT (média ± desvio-padrão)	1.07 ± 0.5 mg/dL
INR (média ± desvio-padrão)	1.18 ± 0.18
Creatinina (média ± desvio-padrão)	0.94 ± 0.2 mg/dL
Número de lesões (N, %)	
1	3 (42.9)
2	2 (28.6)
múltiplas	2 (28.6)
Tamanho (média ± desvio padrão)	4.3 ± 1.5 cm
Localização (N, %)	
Lobo direito	3 (42.9)
Lobo esquerdo	1 (14.3)
Ambos lobos	3 (42.9)
Invasão macrovascular (N, %)	0 (0)
Metástase (n, %)	0 (0)

Continua

Variáveis analisadas	Valores
Tratamento inicial (n, %)	
Ressecção	1 (14.3)
Transplante	1 (14.3)
TACE	5 (71.5)

A população estudada é composta predominantemente por homens (85.8%), e tem cerca de 59,85 anos. A idade média em que foram diagnosticados com CHC é de 56 anos, e o tempo de evolução da neoplasia, de 3,71 anos. Todos residentes de Aracaju-Sergipe, ou municípios vizinhos.

Como causa do desenvolvimento de cirrose, infecção pelo vírus da hepatite C foi a associação mais observada (2 casos – 28.6%), bem como a coexistência de infecção por vírus C e abuso de álcool (2 casos – 28.6%). Um único paciente (14.3%) tinha uma história compatível com consumo excessivo de álcool e um (14.3%) era infectado pelo vírus da Hepatite B. Em um caso (14.3%) nenhuma das variáveis acima estava presente, não sendo identificada uma possível causa que justificasse a evolução para cirrose.

Dentre os pacientes estudados, todos apresentavam cirrose. Ascite foi documentada em um (14,3%). Quanto ao escore *Child-pugh*, cinco (71.5%) se enquadravam na categoria A, dois (28,6%) na categoria B e nenhum era *Child C*.

Em relação à classificação BCLC, três pacientes eram estágio A (42.9%) e quatro (57.2%), estágio B.

Agrupando-os segundo a classificação Okuda, a totalidade correspondia ao estágio I.

A média do escore MELD foi de 8.86, com desvio padrão de ± 2.4 .

Quanto às variáveis laboratoriais, foram avaliados albumina, AST, ALT, AFP, BT, INR e creatinina. O valor da bilirrubina total estava elevado em 2 dos 7 pacientes, com média de 1.07 mg/dL e desvio-padrão de 0,5. O INR estava maior

que 1.1 em 3 pacientes, com média e desvio-padrão de 1.18 e 0.18, respectivamente. As transaminases encontravam-se discretamente elevadas, com média de 60.7 para AST e 47.33 U/L para ALT. A alfafetoproteína (AFP) também se mostrou discretamente elevada, com média de 71 ng/mL entre os pacientes, sendo 224 e 152 ng/mL os valores mais altos encontrados na população em análise.

Os valores de albumina observados estavam abaixo de 2.8 g/dL em apenas um paciente (14.3%), e entre 2.8 e 3.5 em dois deles (28.6%). A média da concentração sérica de albumina foi de 3.7 g/dL.

A creatinina teve uma média de 0.94 mg/dL na população estudada, com valor máximo de 1.3 mg/dL.

Em 2 (28.6%) dos casos estudados, havia lesões múltiplas. Três pacientes (42.9%) possuíam lesão única, e nos dois restantes (28.6%) foram encontradas duas lesões hepáticas.

Em relação ao tamanho, a média foi de 4.3 cm (\pm 1.5), e a maior lesão possuía 6.5 cm.

Três pacientes (42.9%) possuíam lesões apenas em lobo direito do fígado, um (14.3%) apenas em lobo esquerdo, e os outros três (42.9%) possuíam lesões em ambos lobos.

A invasão macrovascular, bem como presença de metástases, não foi descrita em nenhum dos casos revisitados.

Neste estudo, 5 pacientes (71.5%) haviam sido submetidos a TACE antes do início do sorafenibe, um (14.3%) foi submetido à ressecção hepática e um (14.3%) recebeu transplante hepático. Após a falha no tratamento inicial, sorafenibe foi prescrito para 6 pacientes. No outro participante (14.3%), o qual havia sido submetido ao transplante hepático, houve recidiva da lesão no fígado transplantado quando foi indicada quimioembolização transarterial. Após a progressão tumoral pós TACE, foi optado pelo tratamento sistêmico com sorafenibe.

Quanto ao desenvolvimento de insuficiência pancreática por tais pacientes, foco do presente estudo, foi realizada dosagem da enzima elastase em amostras fecais obtidas de cada participante da pesquisa além de coloração com corante

SUDAM III de amostra fecal de 5 dos participantes. Este, quando positivo evidencia a presença de gordura nas fezes e, com isso, déficit de lipase devido a mal funcionamento pancreático. Os resultados obtidos encontram-se na tabela a seguir.

Tabela 3. Resultados da elastase e SUDAM III realizados em amostras fecais da população estudada.

Paciente	Valor da elastase fecal (µg/g)	Exame SUDAM III
1	267	Negativo
2	112	NR
3	307	Negativo
4	39	NR
5	354	Negativo
6	476	Negativo
7	442	Negativo

NR = não realizado.

Dois (28.6%) dos pacientes analisados apresentaram elastase fecal <200 mcg/g). Os respectivos valores foram de 39 mcg/g de fezes, compatível com insuficiência pancreática grave, e 112 mcg/g, sugestivo de insuficiência pancreática leve a moderada. Os demais pacientes apresentaram elastase >200 mcg/g.

Já o SUDAM III foi negativo nos 5 pacientes em que foi realizado.

Dentre os prontuários revisados, havia registro do desenvolvimento de diarreia em cinco, correspondendo a 71.5% do total analisado.

Ambos pacientes em que a deficiência pancreática exócrina foi documentada por meio da dosagem da elastase fecal, apresentavam diarreia. Além deles, em outros 3 pacientes também foi documentado quadro diarreico, totalizando 71.5% da nossa amostra. Os únicos 2 pacientes que não apresentavam relato de diarreia em prontuário possuíam elastase fecal de 307 e 354 mcg/g de fezes, portanto, incompatíveis com insuficiência pancreática.

Além da análise global da amostra, expostas acima, os dados obtidos durante o estudo foram compilados em uma tabela final, com a finalidade de registrar as variáveis individuais de cada participante.

Tabela 4. Dados individuais referentes a cada participante da pesquisa.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Tempo desde diagnóstico (meses)	22	34.8	115	34.8	7.6	45.3	56.9
Tempo de uso do sorafenibe (meses)	9.2	12.8	17.9	18.3	6.7	14.6	3.4
Relato de diarreia	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Valor da elastase fecal ($\mu\text{g/g}$)	267	112	307	39	354	476	442
SUDAM III	Negativo	NR	Negativo	NR	Negativo	Negativo	Negativo
Etiologia	Desconhecida	Hep B	Desconhecida	Hep C	Hep C	Hep C	Hep C
ECOG status	0	1	0	0	0	0	1

Continua

Conclusão

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
MELD	10	7	8	8	6	9	14
CHILD	5	5	6	6	5	7	7
BCLB	B	A	B	B	B	A	A
Tratamento inicial	TACE	Ressecção	TACE	TACE	TACE	TX	TACE
Segundo tratamento	Sorafenibe	Sorafenibe	Sorafenibe	Sorafenibe	Sorafenibe	TACE	Sorafenibe

NR= Não realizado.

7. DISCUSSÃO

A realização deste estudo permitiu determinar o perfil dos pacientes com CHC e em uso de sorafenibe em nosso estado. Este grupo é composto majoritariamente por indivíduos do sexo masculino, com cerca de 60 anos, cirróticos e portadores do vírus da Hepatite C.

Quanto à classificação BCLC, três dentre os pacientes eram estágio A e quatro, estágio B. Para estes, há tratamentos considerados superiores ao tratamento sistêmico em relação ao prognóstico, com propostas que podem até ser curativas. Apesar de o tratamento sistêmico com sorafenibe não ser a primeira escolha nestes casos, é uma alternativa mediante falha do tratamento inicial preconizado. [12] Dessa forma, a nossa amostra não é composta por pacientes com CHC em estágio avançado (BCLC C), para os quais o sorafenibe é o medicamento de primeira linha, e sim por pacientes BCLC A ou B que tiveram indicação ao seu uso após falha de um (85.8% dos pacientes) ou dois tratamentos prévios (14.3%). Tais terapias adotadas como iniciais estão em concordância com as recomendações vigentes, e adequadas para o estágio da doença de cada indivíduo. [12]

O foco do presente estudo é justamente analisar a possível relação entre uso de sorafenibe e desenvolvimento de insuficiência pancreática exócrina. Para esse fim, foi realizada dosagem da elastase fecal em amostras de todos participantes do estudo. O exame SUDAM III, por sua menor sensibilidade e maior custo, não foi ofertado a todos, sendo realizado em amostras de 5 pacientes.

Para análise dos valores referentes à elastase fecal, foi considerado como valor normal aquele acima de 200 mcg/g de fezes. Valores abaixo de 200 foram considerados patológicos, sendo que valores de 100 a 200 indicam insuficiência pancreática leve a moderada, enquanto valores abaixo de 100 mcg/g sugerem insuficiência pancreática grave. [36]

Dois (28.6%) dos pacientes analisados apresentaram elastase fecal <200 mcg/g, comprovando a nossa hipótese, com valores de 39 e 112 mcg/g de fezes.

O SUDAM III foi negativo em todos os cinco pacientes em que foi realizado. A sua baixa sensibilidade em comparação à elastase fecal justifica tal achado. [57]

Quanto à análise de quadro diarreico desenvolvido com o uso do sorafenibe, encontramos descrito em prontuário apenas a existência ou ausência do mesmo. Não foram encontrados registros detalhados que permitissem a categorização segundo os Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE). Acredita-se, porém, que a maioria dos casos correspondam ao grau 1, concordante com o que é descrito na literatura científica atualmente.

Neste estudo foi possível identificar que 40% (2 entre 5) dos pacientes com diarreia apresentavam níveis reduzidos de elastase fecal, sugerindo assim que a insuficiência pancreática exócrina é uma das causas de diarreia nesta população.

Nos 60% restantes, que apresentaram diarreia mas não alterações da elastase fecal, outros mecanismos podem estar envolvidos ou até mesmo a própria insuficiência pancreática ainda sem repercussões enzimáticas. Dessa forma, dosagens seriadas poderiam ser necessárias para o diagnóstico.

A reposição enzimática por via oral pode ser uma alternativa terapêutica para a diarreia secundária ao uso de sorafenibe, sobretudo para aqueles com evidência de níveis reduzidos de elastase fecal, por diminuir este efeito adverso do medicamento e permitir melhor tolerabilidade do tratamento.

Os únicos dois (28.6%) pacientes que não apresentaram diarreia possuíam valores de elastase fecal de 307 e 354 mcg/g de fezes, incompatíveis com insuficiência pancreática.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos pacientes estudados apresentou quadro diarreico em algum momento durante o tratamento sistêmico, documentado em prontuário. Os testes realizados permitiram a detecção de insuficiência pancreática exócrina em alguns, mas não todos, participantes. Estudos posteriores com maior casuística são necessários para confirmar tais achados.

Se confirmada a relação estabelecida no presente estudo, a reposição de enzimas pancreáticas pode ser de utilidade para os pacientes em uso de sorafenibe, com quadro diarreico e com níveis reduzidos de elastase fecal. Estudos futuros devem ser realizados para confirmar esta hipótese e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Devido à agressividade da doença, com alta mortalidade, não foi possível recrutar grande número de participantes para a pesquisa.

Ainda não há, na literatura científica, estudos que correlacionem características individuais ao surgimento da insuficiência pancreática secundária ao uso de sorafenibe. Pela restrição do tamanho amostral no presente estudo, também não foi possível estabelecer tais associações.

Também não foi possível correlacionar a relevância do desenvolvimento da insuficiência pancreática para o prognóstico do paciente. Há trabalhos científicos que citam maior sobrevida dentre os que desenvolvem diarreia. Por limitações no tempo de seguimento, não foi possível analisarmos se realmente há maior sobrevida, e se esta está relacionada ao aparecimento de quadro diarreico ou de insuficiência pancreática.

Dessa forma, a análise de um possível perfil de suscetibilidade ao desenvolvimento de insuficiência pancreática com o uso da medicação não foi realizada, bem como a avaliação do impacto no prognóstico dos pacientes após desenvolvimento da mesma.

Esperamos, mediante o presente estudo, fornecer subsídios para que as questões acima sejam elucidadas em estudos futuros.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FERLAY, Jacques et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International journal of cancer**, v. 136, n. 5, 2015.
2. EL-SERAG, Hashem B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, v. 142, n. 6, p. 1264-1273. e1, 2012.
3. SCHOTTENFELD, David; FRAUMENI JR, Joseph F. **Cancer epidemiology and prevention**. Edição 3. Nova Iorque: Oxford University Press; 2006.
4. KIKUCHI, Luciana Oba Onishi. **Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo**. Tese (Doutorado em Ciências em Gastroenterologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.
5. MCGLYNN, Katherine A.; LONDON, W. Thomas. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. **Best practice & research Clinical gastroenterology**, v. 19, n. 1, p. 3-23, 2005.
6. LOPES, Felipe de Lucena Moreira et al. Influence of hepatocellular carcinoma etiology in the survival after resection. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 105-108, 2016.
7. FORNER, Alejandro; REIG, María; BRUIX, Jordi. Hepatocellular carcinoma. **The Lancet**, v. 391, p. 1301-1314, 2018.
8. BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n 602, de 26 de junho de 2012. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. **Ministério da Saúde**, Brasília, DF, 2014. P. 163
9. BRUIX, Jordi; SHERMAN, Morris. Management of hepatocellular carcinoma: an update. **Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 1020-1022, 2011.
10. KUDO, Masatoshi et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. **Digestive diseases**, v. 29, n. 3, p. 339-364, 2011.
11. SHERMAN, M. et al. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. **Current oncology**, v. 18, n. 5, p. 228, 2011.
12. FORNER, Alejandro et al. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. **Seminars in liver disease**. Thieme Medical Publishers, p. 061-074, 2010.
13. YANG, Ju Dong; ROBERTS, Lewis R. Hepatocellular carcinoma: a global view. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 7, n. 8, p. 448, 2010.
14. RAMPONE, Bernardino et al. Current management strategy of hepatocellular carcinoma. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 15, n. 26, p. 3210, 2009.
15. LEE, Su Jin; LIM, Ho Yeong. Hepatocellular carcinoma treatment: a comparative review of emerging growth factor receptor antagonists. **Expert opinion on emerging drugs**, v. 22, n. 2, p. 191-200, 2017.

16. LLOVET, Josep M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. **New England journal of medicine**, v. 359, n. 4, p. 378-390, 2008.
17. DELEON, Thomas T. et al. Novel targeted therapy strategies for biliary tract cancers and hepatocellular carcinoma. **Future Oncology**, v. 14, n. 6, p. 553-566, 2018.
18. WILHELM, Scott M. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. **Cancer research**, v. 64, n. 19, p. 7099-7109, 2004.
19. CHANG, Yong S. et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 59, n. 5, p. 561-574, 2007.
20. ROBERTS, Lewis R. Sorafenib in liver cancer—just the beginning. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 359, p. 420-422, julho de 2008. Editorial.
21. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de gestão e incorporação de tecnologias em saúde. **Relatório de recomendação**. Brasília, 2018.
22. KITAMURA, Yosuke et al. A Case of Pancreatic Side Effects Resulting from Sorafenib and Axitinib Treatment of Stage IV Renal Cell Carcinoma. **The Keio journal of medicine**, v. 64, n. 4, p. 62-64, 2015.
23. FERRARI, Grazielle Baldan et al. **Reações adversas, qualidade de vida e estresse oxidativo celular em pacientes com carcinoma hepatocelular em tratamento com sorafenibe**. Tese (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas- SP, 2017.
24. ROBERT, Caroline et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. **The lancet oncology**, v. 6, n. 7, p. 491-500, 2005.
25. REIG, Maria et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. **Journal of hepatology**, v. 61, n. 2, p. 318-324, 2014.
26. VINCENZI, Bruno et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. **The oncologist**, v. 15, n. 1, p. 85-92, 2010.
27. WIDAKOWICH, Christian et al. Side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. **The oncologist**, v. 12, n. 12, p. 1443-1455, 2007.
28. MOTT, C. B. Pancreatite crônica. **Rev Bras Med**, v. 40, n. 10, p. 367-84, 1983.
29. MOTT, Carlos de Barros; GUARITA, Dulce Reis. Insuficiência exócrina do pâncreas. **Revista Brasileira Med**, v. 60, n. 9, p. 658-659, 2003.
30. MOTT, Carlos de Barros; GUARITA, Dulce Reis; BETTARELLO, Agostinho. Má-absorção de origem pancreática. **ACM arq. catarin. med**, v. 14, n. 1, p. 29-36, 1985.
31. DANI, Renato et al. Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Brazil: a tale of two cities. **Pancreas**, v. 5, n. 4, p. 474-478, 1990.
32. HESCOT, Ségolène; VIGNAUX, Olivier; GOLDWASSER, François. Pancreatic atrophy—a new late toxic effect of sorafenib. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 15, p. 1475-1476, 2013.

33. ABDEL-RAHMAN, Omar; LAMARCA, Angela. Development of sorafenib-related side effects in patients diagnosed with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a systematic-review and meta-analysis of the impact on survival. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v. 11, n. 1, p. 75-83, 2017.
34. DIAZ-GONZALEZ, A. et al. Pancreatic insufficiency related to hepatocellular carcinoma treatment: early detection and treatment improves therapeutic adherence. **Journal of Hepatology**, v. 66, n. 1, p. S207, 2017.
35. CHOWDHURY, R. S.; FORSMARK, C. E. Pancreatic function testing. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 17, n. 6, p. 733-750, 2003.
36. LÖSER, C. H. R.; MÖLLGAARD, A.; FÖLSCH, U. R. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. **Gut**, v. 39, n. 4, p. 580-586, 1996.
37. CHOU, Jen-Wei; CHENG, Ken-Sheng; HUANG, Chih-Wen. Sorafenib-induced Acute pancreatitis: a case report and review of the literature. **Internal Medicine**, v. 55, n. 6, p. 623-627, 2016.
38. XU, Li et al. Long-term therapy with sorafenib is associated with pancreatic atrophy. **journal of surgical research**, v. 199, n. 2, p. 314-321, 2015.
39. SEVIN, Adrienne; CHEN, Adrienne; ATKINSON, Brad. Tyrosine kinase inhibitor induced pancreatitis. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 19, n. 3, p. 257-260, 2013.
40. SAADATI, Hamid; SAIF, Muhammad Wasif. Sorafenib-induced acute pancreatitis. **JOP. Journal of the Pancreas**, v. 11, n. 3, p. 283-284, 2010.
41. KOBAYASHI, Yasuyuki et al. Painless acute pancreatitis associated with sorafenib treatment: a case report. **Medical Oncology**, v. 28, n. 2, p. 463-465, 2011.
42. LI, Mingqing; SRINIVAS, Sandy. Acute pancreatitis associated with sorafenib. **Southern medical journal**, v. 100, n. 9, p. 909-911, 2007.
43. AMAR, Surabhi; WU, Kevin J.; TAN, Winston W. Sorafenib-induced pancreatitis. **Mayo Clinic Proceedings**. Mayo Foundation for Medical Education and Research, p. 521, 2007.
44. EDMONDS, Kim et al. Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: recommendations from a European nursing task group. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 16, n. 2, p. 172-184, 2012.
45. EDMONDS, Kim; SPENCER-SHAW, Andrea. Managing adverse events associated with sorafenib in renal cell carcinoma. **British Journal of Nursing**, v. 19, n. 1, p. 58-60, 2010.
46. HOWELL, J. et al. On-target sorafenib toxicity predicts improved survival in hepatocellular carcinoma: a multi-centre, prospective study. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 45, n. 8, p. 1146-1155, 2017.
47. HULL, Diana; ARMSTRONG, Ceri. Managing patients receiving sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a case study. **International journal of palliative nursing**, v. 16, n. 5, p. 249-254, 2010.
48. KOSCHNY, Ronald et al. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma. **Oncology**, v. 84, n. 1, p. 6-13, 2013.
49. MARSCHNER, Norbert et al. Adverse reactions in mRCC patients documented in routine practice by German office-based oncologists and uro-oncologists. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 23, n. 4, p. 288-295, 2017.
50. SACCO, Rodolfo et al. Long-term results of sorafenib in advanced-stage hepatocellular carcinoma: what can we learn from routine clinical practice?. **Expert review of anticancer therapy**, v. 12, n. 7, p. 869-875, 2012.

51. SANTONI, Matteo et al. Risk of gastrointestinal events with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. **International journal of cancer**, v. 135, n. 4, p. 763-773, 2014.
52. GANTEN, Maria-Katharina et al. Pancreatic atrophy in hepatocellular carcinoma patients receiving long-term treatment with sorafenib. **Oncology**, v. 89, n. 2, p. 88-94, 2015.
53. HYODO, I. et al. Serum pancreatic enzyme elevation under treatment with sorafenib. **Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy**, v. 39, n. 11, p. 1651-1656, 2012.
54. PHILLIP, Veit et al. Influence of Sorafenib and Bevacizumab on pancreatic volume—A monocentric CT based analysis. **Pancreatology**, v. 16, n. 4, p. 621-624, 2016.
55. LÖSER, C.; MÖLLGAARD, A.; FÖLSCH, U. R. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. **Gut**, v. 39, n. 4, p. 580-586, 1996.
56. DIMAGNO, Eugene P.; GO, Vay LW; SUMMERSKILL, W. H. J. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 288, n. 16, p. 813-815, 1973.
57. DIMAGNO, Eugene P.; GO, Vay LW; SUMMERSKILL, W. H. J. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 288, n. 16, p. 813-815, 1973.

11. ANEXOS OU APÊNDICE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – UFS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE – CCBS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA - DME
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr(a) está em uso de sorafenibe para tratamento de um tumor do fígado e há alguns relatos que dizem que este remédio está relacionado com insuficiência do pâncreas. A Universidade Federal de Sergipe está fazendo um estudo para verificar se realmente há esse efeito colateral com o uso desse medicamento. Para isso será necessário colher amostra de fezes para a realização de um teste que irá dosar algumas enzimas. O único inconveniente da pesquisa será a colheita do material necessário para o exame. Para isso, o Sr(a) deverá concordar em participar desta pesquisa.

Sendo assim, declaro que concordei em ser entrevistado(a) e participar na pesquisa de campo referente ao projeto intitulado “**Insuficiência pancreática exócrina com uso de sorafenibe no tratamento do carcinoma hepatocelular**” desenvolvido por Luís Felipe da Costa Figueiredo e Samille Souza Peixoto, a quem poderei contatar/consultar a qualquer momento que julgar necessário através do telefone (079) 991150595 ou e-mail samillepeixoto@hotmail.com e luisfelipe750@hotmail.com. Fui informada, ainda, de que o projeto é orientado pelo Prof. Dr. Alex Vianey Callado França, da Universidade Federal de Sergipe.

Afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro ou ter qualquer ônus e com a finalidade exclusiva de colaborar

para o sucesso da pesquisa. Fui informado(a) dos objetivos estritamente acadêmicos do estudo, que, em linhas gerais é detectar a incidência de insuficiência pancreática exócrina em pacientes em uso de sorafenibe, através do teste de elastase fecal e SUDAM III, que depende da obtenção de amostras de fezes.

Fui também informado(a) de que os usos das informações por mim oferecidas estão submetidos às normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde.

Minha colaboração se fará de forma anônima, por meio de entrevista para preenchimento de dados disponíveis em prontuários e coleta de amostra de fezes, a ser gravada a partir da assinatura desta autorização. O acesso e a análise dos dados coletados se farão apenas pela pesquisadora e seu orientador.

Fui ainda informado(a) de que posso me retirar dessa pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo para meu acompanhamento ou sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos.

Atesto recebimento de uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme recomendações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Aracaju, ____ de _____ de 2018.

Orientador Prof. Msc. Alex Vianey Callado França

Pesquisadores Samille Souza Peixoto e Luís Felipe da Costa Figueiredo

Assinatura da participante