

Aspectos clínicos do uso do Sorafenibe no tratamento do carcinoma hepatocelular: revisão integrativa

Aruzza Oliveira Vieira

Graduanda em Farmácia.
Departamento de Ciências e
Tecnologias. Universidade Estadual do
Sudoeste da Bahia. Jequié, BA, Brasil.

Tuany Santos Souza

Mestra e Doutoranda em Ciências da
Saúde pelo Programa de
Pós-Graduação em Enfermagem e
Saúde, da Universidade Estadual do
Sudoeste da Bahia (PPGES/UESB).
Bacharela em Farmácia (UESB).
Docente do Departamento de Saúde II
– UESB. Jequié, BA, Brasil.

Silvania Moraes Costa

Mestra e Doutoranda em Ciências da
Saúde pelo Programa de
Pós-Graduação em Enfermagem e
Saúde, da Universidade Estadual do
Sudoeste da Bahia (PPGES/UESB).
Bacharela em Fisioterapia (UESB).
Jequié, BA, Brasil.

Resumo: Contexto: O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor maligno do fígado mais frequente no mundo. O Sorafenibe é o único fármaco aprovado como primeira linha para pacientes em estágio avançado. **Objetivo:** Caracterizar os aspectos clínicos da utilização do medicamento Sorafenibe para tratamento do CHC, no que se refere à eficácia e às reações adversas, através da análise da literatura científica.

Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa, de caráter exploratório e descritivo. Utilizou-se bases de dados eletrônicas para busca de artigos que fossem originais, publicados entre 2007 a 2019, disponíveis gratuitamente, que abordaram o uso do Sorafenibe como terapia principal no tratamento do CHC avançado. Foram excluídos artigos de revisão, teses e dissertações, editoriais e/ou artigos que abordaram apenas manejos cirúrgicos ou outros tratamentos. Observaram-se as variáveis relacionadas aos estudos e as relacionadas aos aspectos clínicos das intervenções com o Sorafenibe. **Resultados:** Oito artigos foram analisados, todos internacionais, com maioria de pacientes do sexo masculino, acima de 60 anos de idade. De forma geral foram identificados desfechos positivos em relação à eficácia do medicamento, mostrando aumento da sobrevida média dos pacientes com CHC avançado. Apenas em 2 estudos não foram relatadas reações adversas, nos demais as mais comuns foram diarreia, reação cutânea mão-pé e hipertensão; em menor ocorrência sintomas mais agudos como manifestações gastrointestinais, hepáticas e cardíacas. **Conclusão:** O medicamento Sorafenibe mostra-se eficaz, promove aumento da sobrevida dos pacientes com CHC avançado e com reações adversas, em sua maioria, de baixa gravidade.

Palavras-chave: Neoplasias Hepáticas; Tratamento. Sorafenibe; Eficácia; Efeitos Colaterais e Reações Adversas a Medicamentos.

Abstract: Context: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignant liver tumor in the world. Sorafenib is the only drug approved as a first line for patients in advanced stage. **Objective:** To characterize the clinical aspects of the use of the drug Sorafenib for the treatment of HCC, it does not refer to the efficacy and adverse reactions, through the analysis of the scientific literature. **Methods:** This is an integrative review, with an exploratory and descriptive character. Electronic databases were used to search for original articles, published between 2007 and 2019, available for free, which addressed the use of Sorafenib as the main therapy in the treatment of advanced HCC Review articles, theses and dissertations, editorials and / or articles that addressed only surgical management or other treatments. The variables related to the studies and those related to the effects of Sorafenib were observed. **Results:** Eight articles were formed with a majority of male patients, above 60 years of age. In general, positive outcomes were identified in relation to the efficacy of the drug, showing an increase in the average survival of patients with advanced HCC. Only in 2 studies were no adverse reactions reported, in the others the most common were diarrhea, hand-foot skin reaction and hypertension; less frequent, more acute symptoms such as gastrointestinal, hepatic and cardiac manifestations. **Conclusion:** The drug Sorafenib proves to be effective, promotes increased survival of patients with advanced HCC and adverse reactions, mostly of low severity.

Keywords: Liver Neoplasms; Treatment; Sorafenib; Efficiency; Side Effects and Adverse Drug Reactions.

Introdução

O Carcinoma Hepatocelular ou hepatocarcinoma (CHC) é um tipo de neoplasia maligna proveniente dos hepatócitos que tem como principal característica ser bastante agressivo e com elevada morbidade e mortalidade. Quando detectado na fase sintomática a expectativa média de vida varia de um a seis meses sendo que os tratamentos são limitados e bastante ineficazes¹.

A cada ano o CHC é detectado em mais de meio milhão de pessoas em todo mundo. Cerca de 75% a 90% dos casos de CHC estão relacionados a cirrose, que é uma patologia decorrente da infecção crônica devido ao vírus da hepatite B e C, o consumo excessivo de álcool, exposição a aflatoxinas, dentre outros fatores^{2,3,4}. Gomes et al. descreve a ocorrência de 748.300 novos casos de CHC diagnosticados e 695.900 óbitos decorrente desta patologia em todo mundo durante os últimos onze anos¹.

Ainda que não se tenha muitas alternativas de tratamentos específicos, diversos estudos apontam a utilização do Sorafenibe, por ser o único fármaco de primeira linha aprovado e indicado segundo os parâmetros da classificação prognóstica da *Clinic Liver Cancer* (BCLC), para pacientes em estágio avançado do CHC, onde a janela terapêutica deste medicamento aumenta em 30% a sobrevida dos pacientes, além de ser um tratamento seguro e bem tolerado em paciente com CHC avançado^{4,9}.

Via de regra, a nível molecular, o Sorafenibe atua de modo a impedir o crescimento tumoral a partir das suas propriedades antiproliferativas e anti-angiogênicas, ao bloquear os receptores da tirosina quinase e o fator de crescimento celular. Este fármaco, por sua vez, é um inibidor da Raf-1 (enzima proto-oncogene RAF serina / treonina-proteína quinase), B-Raf (proteína codificada que regula o crescimento e divisão celular), VEGFRs 1, 2 e 3 (receptores para o fator de crescimento endotelial vascular) e PDGFR- β (proteína do receptor beta do fator de crescimento derivado de plaquetas)^{10,11}.

Nesta perspectiva, estudos apontam que as taxas de continuidade do tratamento com este medicamento permaneceram altas, não obstante alguns efeitos adversos de grau 1-2 tenham sido observados, como os dermatológicos, gastrointestinais e/ou

constitucionais, além de emagrecimento, alopecia e diarreia^{7, 10,12,13}.

Levando-se em consideração que o uso dessa terapia é a única alternativa medicamentosa aprovada e indicada para o tratamento do CHC em estágio avançado, torna-se relevante verificar os estudos conduzidos com este fármaco no manejo clínico de pacientes acometidos por este agravo, dada a sua alta prevalência, no que diz respeito às neoplasias hepáticas primárias, constituindo cerca de 70-80% das mesmas¹⁴. Soma-se a isto, o fato de o CHC ser o quinto mais frequente e maligno dos tumores do fígado, segundo a Associação Brasileira dos Transplantados de Fígados e Portadores de Doenças Hepáticas¹⁴ e a segunda causa de óbito por causas hepáticas de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁵, no mundo, tornando ainda mais necessário o incentivo a discussão científica referente à utilização do Sorafenibe, como terapia de escolha.

Deste modo, o presente trabalho teve como objetivo caracterizar os aspectos clínicos da utilização do medicamento Sorafenibe para tratamento do CHC, no que se refere à eficácia e às reações adversas, através da análise da literatura científica.

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, de caráter exploratório e descritivo, que teve como principal questão norteadora: “Quais os principais aspectos clínicos com relação a eficácia e as reações adversas causadas pelo uso do Sorafenibe no tratamento do CHC?”. Para tanto, foram utilizados como fonte de pesquisa, as bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Centro Nacional de Informação Biotecnológica (NCBI) através do Pubmed e Science Direct, utilizando-se os seguintes descritores: “neoplasias hepáticas”, “tratamento”, “sorafenibe”, “efeitos colaterais” e seus sinônimos nos idiomas inglês e espanhol. A busca foi realizada no período de novembro de 2018 a outubro de 2019.

Foram incluídos apenas os artigos originais, disponíveis gratuitamente, que abordaram o uso do medicamento Sorafenibe no tratamento do CHC e suas reações adversas, com recorte temporal entre os anos

de 2007 a 2019, período referente à aprovação do medicamento Sorafenibe pela *Food and Drug Administration* (FDA) para comercialização e tratamento em pacientes. Foram excluídos artigos de revisão, teses e dissertações, editoriais e/ou artigos que abordaram apenas manejos cirúrgicos ou outros tratamentos.

Para a análise crítica dos resultados as informações foram compiladas em um quadro, onde foram observadas as variáveis relacionadas aos estudos incluídos na revisão (Autoria, Ano de publicação, Título do Artigo, Delineamento e País de condução do estudo, Perfil da População estudada), bem como as variáveis relacionadas aos aspectos clínicos das intervenções com o medicamento Sorafenibe (Desfecho/Eficácia, Reações Adversas/Toxicidade).

Resultados

Após a busca nas bases de dados e aplicados os critérios de inclusão, foram selecionados 8 (oito) artigos para compor esta revisão sobre o uso do medicamento Sorafenibe no CHC avançado, publicados entre os anos 2007 a 2019 (Quadro 1). Com relação à procedência dos estudos verificou-se que todos foram de origem internacional, o que aponta a carência de dados nacionais sobre essa temática e a necessidade da condução de estudos, principalmente ensaios clínicos randomizados, voltados a esta população, visto que no Brasil, de acordo com Instituto Nacional do Câncer - INCA, o número de mortes pelo CHC foi de 9.711, sendo 5.647 homens e 4.063 mulheres¹⁶.

Nos estudos analisados foi possível identificar que a incidência do CHC no sexo masculino foi maior do que no sexo feminino. Isso se dá devido ao sexo masculino estar mais exposto a infecção crônica pelo HVB e HVC, ao hábito do etilismo, além do nível elevado de testosterona e menor de estrogênio^{17,18}.

Com relação à idade, foi observado maior acometimento na faixa etária média de 60 anos. Epidemiologicamente, o CHC é mais comum em pessoas com 50 anos ou mais, devido à característica de ser uma doença extremamente silenciosa ou até confundida com outras condições patológicas, o que dificulta o diagnóstico precoce, além da necessidade de exames específicos para a sua detecção¹⁸.

Cabe ressaltar que na última década, houve uma mudança brusca no padrão de tratamento do CHC avançado, em face da possibilidade da completa remissão do CHC após o tratamento com o Sorafenibe¹, desde que o mesmo foi incorporado como tratamento de primeira linha em tumores com estágio avançado⁴. Após ser aprovado pelo FDA, o Sorafenibe foi comparado a vários fármacos (Bri-vanib, Linifanibe, Sunitinibe e Erlotinibe) quanto à inferioridade e superioridade, porém a maioria destes não alcançou o nível primário que o Sorafenibe apresenta¹⁹.

Entre os 8 artigos aqui selecionados, foi possível observar que os estudos realizados comprovaram a eficácia do medicamento, mostrando um benefício do Sorafenibe na sobrevida dos pacientes. Segundo o relato de caso realizado por Santos et al.²⁰ observou-se uma redução progressiva do tamanho e grau de captação do tumor, além da normalização dos níveis de alfa-fetoproteína após 18 meses do tratamento com o Sorafenibe, com resposta positiva do tratamento persistente durante 8 anos. Analiticamente, foi notado uma redução das transaminases²⁰.

Estudos realizados por Cheng et al.⁷ e Llovet et al.⁸ mostraram que a sobrevida média foi significativamente maior nos pacientes do grupo Sorafenibe do que nos pacientes do grupo placebo (média de 8,7 meses vs. 6,2 meses, respectivamente entre os grupos). Iavarone et al.²¹ em um ensaio clínico randomizado, com 269 pacientes com classificação BCLC-B e BCLC-C, notaram uma sobrevida média de 10,5 meses com 49% dos pacientes vivos ao primeiro ano de tratamento e com registro de óbitos em 171 pacientes, sendo 80% em decorrência a progressão o CHC²¹.

Em contrapartida, Bruix et al.²² realizaram um estudo randomizado de fase III duplo-cego, com pacientes que realizaram a ressecção cirúrgica ou ablação antes do tratamento com o Sorafenibe, onde foi observado que o grupo tratado com o Sorafenibe teve uma sobrevida média menor do que a do grupo placebo (12,5 vs. 22,2 meses, respectivamente)²². Logo pode-se concluir que o mesmo não é eficaz no cenário adjuvante para pacientes do CHC avançado que tenham realizado a ressecção ou ablação.

Quadro 1. Caracterização dos artigos selecionados e utilizados na revisão. Jequié, Bahia, Brasil, 2019.

Autoria /Ano	Título do Artigo	Delineamento e País	Perfil da População	Desfecho /Eficácia	Reações Adversas/Toxicidade
Llovet et al. (2008) ⁸	Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma	Estudo multicêntrico Inglaterra	602 pacientes com CHC avançado em 21 países da Europa, América do Norte, América do Sul e Australásia Sendo 299 pacientes destinados ao tratamento com Sorafenibe e 303 ao grupo placebo.	A sobrevida média geral foi significativamente maior no grupo Sorafenibe do que no grupo placebo (10,7 meses vs. 7,9 meses. As taxas de sobrevivência em 1 ano foram 44% no grupo Sorafenibe e 33% no grupo placebo.	Diarréia, perda de peso, reação mão-pé, alopecia, anorexia e alterações na voz ocorreram com maior frequência no grupo Sorafenibe do que no grupo placebo. Outros efeitos observados foram hipertensão e dor abdominal (grau 3).
Cheng et al. (2009) ⁷	Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Estudo multinacional de fase III Ásia-Pacífico	Foram elegíveis 271 pacientes, maiores de 18 anos, com CHC avançado. Desses, 226 pacientes foram designados para o grupo experimental (n=150) ou para o grupo placebo (n=76).	A sobrevida global mediana foi de 6,5 meses em pacientes tratados com o Sorafenibe, vs. 4,5 meses com placebo. O tempo para progressão mediano foi de 2 a 8 meses no grupo Sorafenibe vs. 1 a 4 meses no grupo placebo.	Não foram relatados efeitos adversos.
Iavarone et al. (2011) ²¹	Field study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy	Estudo controlado randomizado multicêntrico Itália	222 pacientes com classificação BCLC-B e 74 pacientes com classificação BCLC-C. Com idade média de 67 anos. Sendo 242 homens e 54 mulheres.	A sobrevida média foi de 10,5 meses (49% dos pacientes vivos ao 1 ano). A taxa de sobrevida dos pacientes com BCLC-B foi maior que a dos 222 pacientes com BCLC-C (20,6 vs. 8,4 meses). Óbito em 171 pacientes (58%) em decorrência a progressão do CHC (80%), doença hepática terminal (18%), hemorragia gastroesofágica maciça (1%) ou outras causas hepáticas (1%).	Fadiga, perda de peso, diarréia, reação cutânea mão-pé e hipertensão. Hipotireoidismo (5), fístula perianal (3), pancreatite aguda (3), alopecia (6), hipofosfatemia (12) e sangramento gastrointestinal (16). Isquemia miocárdica (3), 71 (24%) pacientes desenvolveram ascite, 7 (2%) encefalopatia hepática e 7 (2%) icterícia.
Bruix et al. (2014) ²²	STORM: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of adjuvant sorafenib following resection or ablation to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC)	Estudo randomizado, em fase III, duplo-cego	1114 pacientes com escore de Child-Pugh 5–7. Idade média 59 anos, 62% asiáticos, 81% tinham ressecção, 97% eram Child-Pugh A e 46% tinham alto risco de recorrência.	O grupo sorafenibe teve uma duração média mais curta do tratamento (12,5 vs 22,2 meses) e menor dose média diária (578 vs 778 mg).	Reação cutânea mão-pé (28%), hipertensão (7%) e diarréia (6%).
Ricke et al. (2015) ²³	SORAMIC study group: Safety and toxicity of radioembolization plus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC	Estudo multicêntrico Europa	40 pacientes com classificação Child-Pugh B, 30 homens e 10 mulheres. Com idades entre 50 e 82 anos.	Neste estudo, 29 pacientes foram incluídos. Como na fase I, o tratamento combinado foi geralmente bem tolerado e, de acordo com sua natureza, efeitos adversos documentados não estavam relacionados ao regime combinado.	Hipertensão, reação cutânea mão-pé e diarréia.
Kaneko et al. (2016) ²⁷	Safety and effectiveness of sorafenib in Japanese patients with 26 hepatocellular carcinoma in daily medical practice: interim analysis of a prospective postmarketing all-patient surveillance study	Estudo prospectivo Japão	1109 pacientes avaliados quanto à segurança e eficácia do medicamento, 892 homens (80,4%) e 217 mulheres (19,6%). Idade não revelada.	A sobrevida global mediana foi de 348 dias e a duração mediana do tratamento foi de 87 dias. Óbito: 39 paciente (3,5%) devido efeitos adversos.	Reação cutânea mão-pé (51,4%), disfunção hepática (26,4%), diarréia (25,1%) e hipertensão (21,6%).
Santos et al. (2019). ²⁰	Hepatocellular carcinoma treatment with Sorafenib: A remarkable case of eight-year remission without significant toxicity	Relato de caso Portugal	Homem, 52 anos. Diagnosticado com cirrose associada ao CHC em 2011. Nódulos com 106 × 82 mm.	Cirrose compensada. Redução progressiva do tamanho e grau nodular. Os níveis de alfa-fetoproteína normalizaram após 18 meses do tratamento. Resposta persistente durante 8 anos.	Eritema palmar leve.
Kim et al. (2019) ²⁸	Changes in real-life practice for hepatocellular carcinoma patients in the Republic of Korea over a 12-year period: A nationwide random sample study.	Estudo de coorte Coreia	12.979 pacientes, divididos em duas coortes, a primeira com 8203 pacientes com idade média de 58,3 anos de idade, 79,3% do sexo masculino e 20,7% sexo feminino e a segunda com 4776 pacientes com idade média de 60,8 anos e 79,9% do sexo masculino e 20,1% do sexo feminino.	A sobrevida média e a taxa de sobrevida em 5 anos foram significativamente na coorte 2 (38,9 meses) do que na coorte 1 (24,8 meses). As taxas de mortalidade após um ano do diagnóstico foram de 37,4% na coorte 1 e 29,4% na coorte 2.	Não foram relatados os efeitos adversos.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Ademais, discute-se que os pacientes candidatos a terapia com o Sorafenibe são os pacientes com classificação BCLC – B com progressão intratável, de acordo com o estudo SHARP¹⁹. Estes resultados representam um grande avanço quando o assunto é o CHC, uma vez que o Sorafenibe demonstrou impacto na sobrevida dos pacientes submetidos a esse tratamento. Entretanto, cabe destacar que dentre os 8 artigos selecionados, a eficácia do medicamento foi positiva em 7 estudos, onde em 1 estudo foi comprovado a remissão completa do tumor com resposta positiva persistente.

As diretrizes internacionais²³ indicam que o Sorafenibe seja mantido até que os resultados clínicos ou radiográficos se mostrem positivos. Ainda assim, o método mais eficaz para a avaliação da resposta terapêutica ainda não está totalmente elucidado. Além disso, um importante ponto que vem preocupando os pesquisadores é que o efeito antiangiogênico deste medicamento possa supervalorizar a resposta nos métodos imagiológicos convencionais (mRACIST)^{23,17}.

No que se refere às reações adversas, descritas no Quadro 1, verifica-se que em 2 estudos não foram relatadas ocorrências de reações adversas^{7,28}, enquanto que nos demais, foram bastante variadas, sendo as mais comuns, aparecendo em cerca de 75% dos estudos analisados, a diarreia^{8,21,22,23,27}, a reação cutânea mão-pé^{8,20,21,22,23,27}, também conhecida como eritrodisestesia palmar-plantar, e a hipertensão^{8,21,22,23,27}. Ademais, foram relatados em menor ocorrência a alopecia^{7,21}, a fadiga²¹, perda de peso^{7,21}, anorexia⁷, dentre outros sintomas mais agudos como pancreatite²¹, sangramento gastrointestinal²¹ e manifestações hepáticas e cardíacas^{21,27}.

A reação cutânea mão-pé trata-se de uma síndrome comum aos inibidores da tirosina quinase, que pode ocorrer após alguns dias ou meses do início do tratamento com o Sorafenibe, tendo como principais sintomas a sensação de dormência, formigamento, rigidez e dor. A reação também pode ser observada em pacientes que apresentam hiperqueratose ou onicólise, podendo afetar a capacidade dos pacientes de executar atividades diárias, prejudicando, assim, a qualidade de vida²⁴.

A interrupção ou redução da dose do medicamento leva à melhora dos pacientes em relação aos sintomas da síndrome, porém não é o ideal quando

se trata do CHC. É recomendável a interrupção temporária e a reintrodução do medicamento quando os sintomas estiverem completamente resolvidos. Caso haja sintomas mais graves, é necessária uma redução ou descontinuidade do tratamento²⁵.

A diarreia também é a uma reação adversa comum apresentada nos resultados, sendo fortemente associada ao Sorafenibe²⁶, observada em 20,9% dos estudos analisados. Nestes casos, para promover a melhora dos pacientes é necessário reduzir a ingestão de lactulose, realizar alterações na dieta alimentar e observar a ingestão suficiente de líquidos pelo paciente para garantir a sua hidratação. Quando realizadas todas essas estratégias e haja a persistência dos sintomas, é recomendável a associação do medicamento Loperamida, dose máxima de 16 mg por dia, como manejo terapêutico²⁵.

Outra reação adversa comum dos inibidores da tirosina quinase é a hipertensão²⁶, relatada em 9,3% dos estudos analisados. É recomendável que todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com o Sorafenibe tenham sua pressão arterial verificada e seja feita a monitoração durante todo o tratamento^{25,26}.

No que diz respeito à fadiga, trata-se de uma reação adversa difícil de diferenciar, segundo relatos dos pacientes, por ser confundida com um sintoma do CHC avançado, uma vez que este sintoma pode estar associado à desnutrição por outras reações adversas associadas ao Sorafenibe. Segundo Tiffany et al.²⁶ foi demonstrado que a prática de exercício físico reduz a fadiga em pacientes com o CHC.

Quanto aos sintomas mais graves, como manifestações pancreáticas, hepáticas e cardíacas, convém avaliar a necessidade de suspensão da terapia em face do monitoramento dos marcadores bioquímicos relacionados à função destes órgãos, sendo preponderante avaliar a relação entre o risco e o benefício para cada paciente.

Posto isso, verifica-se que as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos não podem ser comparadas de maneira tão fidedigna e podem não refletir as taxas observadas na prática, por serem estudos clínicos conduzidos sob uma ampla variedade de condições, devendo-se levar em consideração as características dos estudos, tamanhos das populações analisadas, estado clínico dos pacientes e suas variabilidades genéticas, comportamentais e ambientais.

Conclusões

Através da análise dos estudos desta revisão, conclui-se que embora as opções de tratamento para pacientes acometidos pelo CHC sejam escassas, o medicamento Sorafenibe mostra-se eficaz para o tratamento do carcinoma hepatocelular em estágio avançado, podendo assim aumentar a sobrevida dos pacientes em tratamento e com reações adversas, em sua maioria, de baixa gravidade. Entretanto, são necessários mais estudos sobre os mecanismos que levam ao aparecimento dessas reações adversas de modo a garantir a otimização do tratamento do ponto de vista da segurança.

Além disso, devem-se priorizar medidas preventivas de diagnóstico precoce na tentativa de minimizar o impacto desta patologia, baseado no aumento da incidência do CHC em muitos países, inclusive no Brasil onde a doença é pouco estudada. Desta forma, torna-se emergente a realização de mais estudos sobre esta temática, associados à condução de ações preventivas desde a atenção primária, para assim diminuir a exposição dos indivíduos em risco.

Referências

1. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, et al. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 2013. 59(5):514.
2. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. **Gastroenterology**. 2007 Jun;132(7):2557-76.
3. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging threat. **Hepatology Diary**, 2012;v.56, n.6, p. 1384-139
4. Reig M, Darnell A, Forner A, et al. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using the BCLC-Refined RECIST. **Semin Liver Dis** 2014;34(4):444-55.
5. Cabibbo G, Latteri F, Antonucci M, et al. Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma. **Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol** 2009;6(3):159-69.
6. Díaz-González Á, Reig M, Bruix J. Treatment of Hepatocellular Carcinoma. **Dig Dis** 2016;34(5):597-602.
7. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet Oncol** 2009;10(1):25-34.
8. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. **N Engl J Med** 2008;359(13):378-90.
9. Trojan J, Zangos S, Schnitzbauer AA. Diagnostics and Treatment of Hepatocellular Carcinoma in 2016 : Standards and Developments. **Visc Med** 2016;32(2):116-20.
10. Waller LP, Deshpande V, Pyrsopoulos N. Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review. **World J Hepatol** 2015;7(26):2648-63.
11. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Analysis of sorafenib outcome: Focusing on the clinical course in patients with hepatocellular carcinoma. **PLoS One** 2016;11(8):1-18.
12. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. **Gastroenterology** 2016;150(4):836-53.
13. Connell LC, Harding JJ, Abou-Alfa GK. Advanced Hepatocellular Cancer: the Current State of Future Research. **Curr Treat Options Oncol** 2016;17(8):43.
14. Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. In: **Seminars in diagnostic pathology**. 2017; 153.
15. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Tipos de Câncer – Câncer de Fígado. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-figado>. Acessado em 01 de novembro de 2019.
16. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, et al. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. **Gastroenterology**. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5-S16.
17. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. **Hepatology**. 2008; 48 (3): 863-870

18. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. **J Hepatol.** 2018 Jul;69(1):182-236.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria De Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) irresssecável ou avançado. Brasília-DF. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC-Avançado.pdf Acessado em 28 de outubro de 2019.
20. Santos AL, Cardoso H, Silva M, et al. Hepatocellular carcinoma treatment with Sorafenib: A remarkable case of eight-years remission without significant toxicity. **Ann Hepatol** 2019; 21:100116.
21. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. **Hepatology** 2011; 54 (6): 2055-2063.
22. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. "STORM: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant sorafenib after resection or ablation to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15_suppl, 4006-4006.
23. Rieke J, Bulla K, Kolligs F et al. SORAMIC study group: Safety and toxicity of radioembolization plus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. **Liver Int** 2015;35: 620–626
24. Dermnet NZ. Hand-foot syndrome – codes and concepts. Disponível em: <http://www.dermnet-nz.org/topics/hand-foot-syndrome/> acessado em 03 de novembro de 2019.
25. Tiffany SW, Arif R, John K. **Hepatocellular Carcinoma**. 1ª ed. Brisbane, Austrália: Codon Publications; 2019.
26. Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, Merle P. Gerenciamento de eventos adversos associados aos inibidores de tirosina quinase: Melhorando os resultados para pacientes com carcinoma hepatocelular. **Tratamento para Câncer Rev.** 2019; 77: 20–8.
27. Kaneko S, Ikeda K, Matsuzaki Y, et al. Safety and effectiveness of sorafenib in Japanese patients with 26 hepatocellular carcinoma in daily medical practice: interim analysis of a prospective postmarketing all-patient surveillance study. **J Gastroenterol.** Out 2016; 51 (10): 1011-21.
28. Kim BK, Kim DY, Han KH, Seong J. Changes in real-life practice for hepatocellular carcinoma patients in the Republic of Korea over a 12-year period: A nationwide random sample study. **PLOS ONE.** 2019; 14(10): e0223678.