



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

FERNANDA SALES MELO MENDES

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA APÓS TRATAMENTO
QUIMIOTERÁPICO DE NEOPLASIAS DO TRATO GASTROINTESTINAL EM
UMA CLÍNICA DE REFERÊNCIA EM SALVADOR - BAHIA**

Salvador

2024

Fernanda Sales Melo Mendes

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA APÓS TRATAMENTO
QUIMIOTERÁPICO DE NEOPLASIAS DO TRATO GASTROINTESTINAL EM
UMA CLÍNICA DE REFERÊNCIA EM SALVADOR – BAHIA**

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós-graduação stricto sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Lisboa Bittencourt.

Salvador

2024

Fernanda Sales Melo Mendes

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA APÓS TRATAMENTO
QUIMIOTERÁPICO DE NEOPLASIAS DO TRATO GASTROINTESTINAL EM
UMA CLÍNICA DE REFERÊNCIA EM SALVADOR – BAHIA**

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós-graduação stricto sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Data de aprovação:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Antônio Ricardo Cardia Ferraz

Doutor em Medicina e Saúde – UFBA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Prof.^a Dra. Liana Codes

Doutora em Medicina e Saúde – UFBA

Escola Bahiana de Medicina e Sa.de Pública, EBMSP

Prof.^a Dra. Cláudia Alves Couto

Doutora em Ciências – USP

Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG

À Deus, que me presenteia todos os dias com a dádiva da vida,
que me dá força e coragem para questionar realidades, propor um
mundo novo de possibilidades e atingir meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, a Deus, por sua presença diária em minha vida, fortalecendo-me e preparando-me para que eu chegasse até o fim desse desafio.

Às minhas filhas, Júlia e Luísa, meus maiores presentes nessa vida, que apesar de muito pequenas para entender meus momentos de ausência, deram-me força e inspiraram-me para seguir em frente em todo esse processo. Vocês são a razão pela qual busco ser melhor a cada dia.

A Francisco, meu esposo e companheiro há mais de 20 anos, que sempre me apoiou e entendeu o meu amor e compromisso pelo estudo e pelo conhecimento.

Aos meus pais e minha irmã que, com o amor incondicional, nunca mediram esforços para me ver feliz e realizada profissionalmente. Sem esse apoio certamente nada disso seria possível.

À Clínica AMO, em especial à equipe da Oncologia do trato gastrointestinal, em nome de Dra. Anelisa Coutinho e Dra. Vivianne Mello, pelo incentivo, disponibilidade e acolhimento para que esse trabalho pudesse ser realizado, e à enfermeira Renata Oliveira pela ajuda e paciência no contato e recrutamento dos pacientes para o estudo.

Aos meus professores e colegas de pós-graduação, que trouxeram para a minha vida novas amizades, leveza nessa jornada e muito aprendizado.

Ao professor Dr. Paulo Lisboa Bittencourt, que aceitou orientar minha dissertação, demonstrando uma especial atenção, entusiasmo e paciência nesse processo. Os seus conselhos e sugestões, estimulando meu aperfeiçoamento e crescimento profissional, bem como permanente valorização do trabalho desenvolvido, foram determinantes para o resultado final alcançado.

No fundo, todos temos necessidade de dizer quem somos e o que é que estamos a fazer e a necessidade de deixar algo feito, porque esta vida não é eterna e deixar coisas feitas pode ser uma forma de eternidade.

(José Saramago)

RESUMO

A toxicidade hepática induzida por quimioterapia (QT) (CALI), particularmente 5-fluorouracil (5-FU), oxaliplatina e irinotecano, tem sido cada vez mais descrita. Apesar da relação bem documentada na literatura, não existem estudos que avaliem a prevalência de doença hepática crônica (DHC) em pacientes portadores de neoplasias do trato gastrointestinal (TGI) tratados com QT. Esse estudo visa investigar a prevalência da DHC após o tratamento quimioterápico nos pacientes portadores de neoplasia do TGI, em uma clínica de referência em Salvador, Bahia, assim como os fatores de risco e morbi-mortalidade relacionada a DHC. Foram investigados retrospectivamente dados clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos de DHC em todos os pacientes com idade > 18 anos, sem DHC previamente documentada em prontuário por dados clínicos ou exames antes do início do tratamento oncológico, submetidos a QT por neoplasias do TGI no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2022 que apresentassem sobrevida superior a 12 meses. Elastografia hepática transitória (EHT) foi ofertada a todos os sobreviventes para avaliação adicional de DHC. 328 pacientes (165 homens, média de idade 64+13 anos) de uma amostra inicial de 607 indivíduos com neoplasia do TGI, a maioria com neoplasia colorretal (58%), preencheram critérios de inclusão para participação no estudo. Todos foram submetidos a mediana de 15,5 (8-28) ciclos de QT com esquemas incluindo oxaliplatina (86%), 5-FU (76%), irinotecano (49%), capecitabina (43%) e outros agentes (51,5%). Ocorrência de DHC foi observada em 47 (14,3%) pacientes. O uso do 5-FU (89% vs. 73% dos pacientes sem DHC, $p=0,018$), irinotecano (66% vs. 46% dos pacientes sem DHC, $p=0,011$), número de quimioterápicos empregados (4 vs. 3, $p=0,002$) e número de ciclos de QT (21 vs. 13 dos pacientes sem DHC, $p=0,05$) se correlacionaram significativamente com evolução para DHC. Não foi observada correlação entre DHC e mortalidade. 125 (38%) pacientes faleceram, mas apenas um por complicações de DHC. EHT foi realizada em 17 pacientes, porém nenhum apresentou elastograma superior a 15KPa. DHC foi observada em um percentual considerável de pacientes submetidos a QT para tratamento de neoplasias de TGI, entretanto, sua ocorrência não teve impacto na mortalidade.

Palavras-chaves: *chemotherapy-associated liver injury*. CALI. doença hepática crônica. fluorouracil. irinotecano. oxaliplatina.

ABSTRACT

Chemotherapy (CT) induced liver toxicity (CALI), particularly 5-fluorouracil (5-FU), oxaliplatin and irinotecan, has been increasingly described. Despite the well described relationship in the literature, there are no studies that evaluate the prevalence of chronic liver disease (CLD) in patients with gastrointestinal tract (GIT) neoplasms treated with CT. The aim of this study is to investigate the prevalence of CLD after CT treatment in patients with GIT neoplasms, in a reference clinic in Salvador, Bahia, as well as related risk factors and association with morbidity and mortality in these patients. Clinical, radiological, endoscopic and histological data of CLD were retrospectively investigated in all patients aged > 18 years, in absence of previously known CLD documented in the medical record by clinical data or exams before the start of oncological treatment, who underwent CT for GIT neoplasms from January 2017 to January 2022, who had survival longer than 12 months. Transient hepatic elastography (EHT) was offered to all survivors to additional evaluate CLD. 328 patients (165 men, mean age 64+13 years) from an initial sample of 607 individuals with GIT neoplasm, the majority with colorectal neoplasia (58%), met inclusion criteria. All underwent a median of 15.5 (8-28) CT cycles with regimens including oxaliplatin (86%), 5-FU (76%), irinotecan (49%), capecitabine (43%), and other agents (51.5%). Occurrence of CLD was observed in 47 (14.3%) patients. The use of 5-FU (89% vs. 73% of patients without CLD, $p=0.018$), irinotecan (66% vs. 46% of patients without CLD, $p=0.011$), number of chemotherapy drugs exposed (4 vs. 3, $p=0.002$) and number of CT cycles (21 vs. 13 of patients without CLD, $p=0.05$) were significantly correlated with progression to CLD. No correlation was observed between CLD and mortality. 125 (38%) patients died, but only one from liver disease's complications. EHT was performed in 17 patients, but none had an elastogram greater than 15KPa. CLD was observed in a considerable percentage of patients undergoing chemotherapy for the treatment of GIT neoplasms, however, its occurrence had no impact on mortality.

Keywords: chemotherapy-associated liver injury. CALI. chronic liver disease. fluorouracil. irinotecan. oxaliplatin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Distribuição da incidência e mortalidade dos dez tipos mais comuns de câncer no mundo em 2020, em ambos os sexos.....	20
Figura 2	Tendência das taxas de incidência (1976–2019) e mortalidade (1975–2020), nos Estados Unidos.....	21
Figura 3	Critérios de VALDIG propostos para SOS.....	28
Figura 4	Seleção dos pacientes incluídos no estudo.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características gerais iniciais da amostra do estudo.....	43
Tabela 2	Relação de drogas não associadas a CALI e número de pacientes expostos.....	44
Tabela 3	Características dos tratamentos utilizados.....	44
Tabela 4	Exames realizados após a QT.....	45
Tabela 5	Desfechos dos pacientes.....	47
Tabela 6	Comparação de pacientes com e sem DHC pós-QT.....	47
Tabela 7	Modelo de regressão Logística.....	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Características dos pacientes com ascite.....	46
----------	---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Curva de sobrevida global da população do estudo.....	49
Gráfico 2	Curva de sobrevida da população de acordo com o desenvolvimento de DHC..	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACOX1	Acetil-coenzima A oxidase 1
ALD	<i>Alcohol-related liver disease</i>
AMO	Assistência Multidisciplinar em Oncologia
APRI	<i>AST to platelet ratio index</i>
cACLD	<i>Compensated advanced chronic liver disease</i>
CALI	<i>Chemotherapy-associated liver injury</i>
CAPOX	Associação de capecitabina com a oxaliplatina
CASH	<i>Chemotherapy-associated steatohepatitis</i>
CCR	Câncer Colorretal
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
CH	Cirrose hepática
COVID-19	Coronavírus 2019
DHC	Doença hepática crônica
DILI	<i>Drug-induced liver injury</i>
DM	Diabetes mellitus
EDA	Endoscopia digestiva alta
EH	Esteatose hepática
EHT	Elastografia hepática transitória
ERK	Quinase regulada por sinal extracelular
FIB-4	<i>Fibrosis-4</i>
FOLFIRI	Associação de 5-FU com o irinotecano
FOLFOX	Associação de 5-FU com a oxaliplatina

FOLFIRINOX	Associação de 5-FU, irinotecano e oxaliplatina
Globocan	<i>Global Cancer Observatory</i>
HCC	Hepatocarcinoma
HP	Hipertensão portal
HPNC	Hipertensão portal não cirrótica
HPNC-SOS	Hipertensão portal não cirrótica associada a SOS
IMC	Índice de massa corpórea
KPa	Quilopascais
MASLD	<i>Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease</i>
MetALD	<i>MASLD and increased alcohol intake</i>
QT	Quimioterapia
RNM	Ressonância magnética
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SLD	<i>Steatotic liver disease</i>
SOS	Síndrome de Obstrução Sinusoidal
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TGI	Trato Gastrointestinal
TGIM	Trato Gastrointestinal Metastático
TVP	Trombose de veia porta
USG	Ultrassonografia
VALDIG	<i>Vascular Liver Disease Group</i>
VEGF-A	Fator de crescimento vascular endotelial
5-FU	5-fluorouracil

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	18
2.1	Objetivo Primário.....	18
2.1	Objetivos Secundários.....	18
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3.1	O câncer no Brasil e no mundo.....	19
3.2	O tratamento quimioterápico.....	21
3.3	Dano hepático induzido por droga (DILI).....	22
3.4	Dano hepático associado à quimioterapia (CALI).....	23
3.4.1	EH associada ao fluorouracil.....	24
3.4.2	CASH associada ao irinotecano.....	25
3.4.3	SOS associada a oxaliplatina.....	27
3.5	Fatores protetores ao desenvolvimento da SOS.....	30
3.6	CALI nas neoplasias do TGI e a evolução para DHC.....	31
3.7	Doença hepática crônica (DHC).....	32
3.7.1	Definição e etiologias	32
3.7.2	Formas de apresentação clínica.....	33
3.7.3	Diagnóstico.....	33
3.7.3.1	<i>Manifestações clínicas e alterações laboratoriais.....</i>	<i>33</i>
3.7.3.2	<i>Exames de imagem.....</i>	<i>34</i>
3.7.3.3	<i>Endoscopia digestiva alta.....</i>	<i>35</i>
3.7.3.4	<i>Histologia hepática.....</i>	<i>35</i>
3.7.3.5	<i>Exames não invasivos para avaliação de fibrose hepática.....</i>	<i>35</i>

4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	37
4.1	Tipo de Estudo.....	37
4.2	População.....	37
4.3	Critérios de Elegibilidade.....	37
4.3.1	Critérios de Inclusão.....	37
4.3.2	Critérios de Exclusão.....	37
4.4	Procedimentos da pesquisa.....	37
4.4.1	Seleção inicial dos pacientes.....	37
4.4.2	Dados coletados durante o estudo.....	38
4.4.3	Dados avaliados após revisão de prontuário.....	39
4.4.4	Critérios de desfecho para DHC.....	39
4.5	Cálculo Amostral.....	40
4.6	Variáveis do estudo.....	40
4.7	Análise estatística.....	41
4.8	Aspectos éticos.....	41
5	RESULTADOS.....	42
6	DISCUSSÃO.....	50
7	CONCLUSÃO.....	54
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
	APÊNDICE.....	64
	ANEXOS.....	81
	ANEXO A – FICHA PADRÃO DE COLETA DE DADOS.....	81
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	85
	ANEXO C – TCLE.....	91

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública no mundo⁽¹⁾⁽²⁾ e, na maioria dos países, corresponde à primeira ou à segunda causa de morte prematura, antes dos 70 anos de idade⁽²⁾.

Dentre os diversos tipos de câncer, os tumores do trato gastrointestinal (TGI), incluindo as neoplasias de esôfago, estômago, fígado, pâncreas, vias biliares e câncer colorretal (CCR), são responsáveis por aproximadamente 1/4 dos casos de câncer no mundo e 1/3 da mortalidade atribuída ao câncer⁽¹⁾⁽²⁾ (Figura 1).

Nos Estados Unidos, o CCR é o terceiro câncer mais diagnosticado, com uma estimativa de 153.020 novos casos em 2023, sendo a terceira maior causa de morte relacionada ao câncer em ambos os sexos⁽³⁾. No Brasil, o número estimado de casos novos de CCR, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 45.630 casos, ocupando a terceira posição entre os tipos de câncer mais frequentes no país, estando o câncer de estômago em quinto lugar⁽²⁾.

Nos países com alto índice de desenvolvimento humano, observa-se impacto na redução das taxas de incidência e mortalidade por câncer por meio de ações para prevenção, detecção precoce e tratamento⁽¹⁾⁽²⁾. Apesar do incentivo e realização de alguns métodos de rastreamento, 30–50% das neoplasias do TGI já apresentam metástases no diagnóstico inicial ou durante seu tratamento⁽⁴⁾. Sendo assim, o tratamento desses cânceres avançados se torna primordialmente multidisciplinar, com necessidade de terapia medicamentosa sistêmica isoladamente ou associada a cirurgia, radioterapia e/ou outras terapias ablativas, favorecendo um melhor controle da doença a longo prazo⁽⁴⁾.

Os avanços no tratamento quimioterápico neoadjuvante e adjuvante têm permitido incremento exponencial na sobrevida livre de doença dos pacientes com TGI metastáticos (TGIM)⁽⁵⁾. A mortalidade não-atribuída ao câncer tem sido conseqüentemente cada vez mais descrita em portadores de TGIM, associada a comorbidades relacionadas ou não ao tratamento quimioterápico. Doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade não-atribuída a câncer nos portadores de TGIM, entretanto a toxicidade hepática induzida por essas drogas (denominado na literatura médica como *chemotherapy-associated liver injury* – CALI) tem sido cada vez mais descrita nestes pacientes, com variado espectro de gravidade⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

Dentre as principais formas de apresentação da CALI encontram-se a esteatose hepática (EH), relatada em cerca de 30–47% dos pacientes tratados com 5-fluorouracil (5-FU)⁽⁷⁾⁽⁸⁾, a esteato-

hepatite associada à quimioterapia (denominada na literatura médica como *chemotherapy-associated steatohepatitis* – CASH), relacionada à utilização de algumas terapias citotóxicas, como, por exemplo, o irinotecano⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾, e a síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), causa frequente de síndrome de hipertensão portal não cirrótica (HPNC), que tem sido frequentemente observada nos pacientes expostos ao uso da oxaliplatina⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾. Essas três formas de apresentação da CALI podem levar ao desenvolvimento de doença hepática crônica (DHC), fibrose e progressão para cirrose hepática (CH) e/ou hipertensão portal (HP), que pode se manifestar clinicamente por ascite, hemorragia digestiva por varizes de esôfago e encefalopatia hepática⁽⁴⁾.

Dentre os quimioterápicos disponíveis para o tratamento da neoplasia avançada do TGI, o 5-FU, irinotecano, oxaliplatina e capecitabina (derivado da fluoropirimidina, como o 5-FU) são as drogas mais utilizadas atualmente, sejam isoladas ou em esquemas combinados entre si⁽⁷⁾.

Apesar da relação bem documentada da CALI com estas drogas quimioterápicas na literatura, não existem estudos que avaliem a prevalência de DHC em pacientes portadores de neoplasias do TGI tratados com quimioterapia⁽⁷⁾, nem o impacto do desenvolvimento de DHC na sobrevida a longo-prazo dos indivíduos acometidos por TGI. Dessa forma, esse estudo visa a avaliar a prevalência da DHC, os fatores de risco associados ao seu desenvolvimento e seu impacto na sobrevida dos pacientes com TGI submetidos a tratamento quimioterápico em uma clínica de referência em Salvador, Bahia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Descrever a prevalência de DHC após o tratamento quimioterápico nos pacientes portadores de neoplasia do TGI.

2.1 Objetivos Secundários

- Investigar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de DHC nos pacientes submetidos a quimioterapia para tratamento TGI.
- Avaliar impacto da ocorrência de DHC na sobrevida de pacientes com TGI submetidos a quimioterapia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

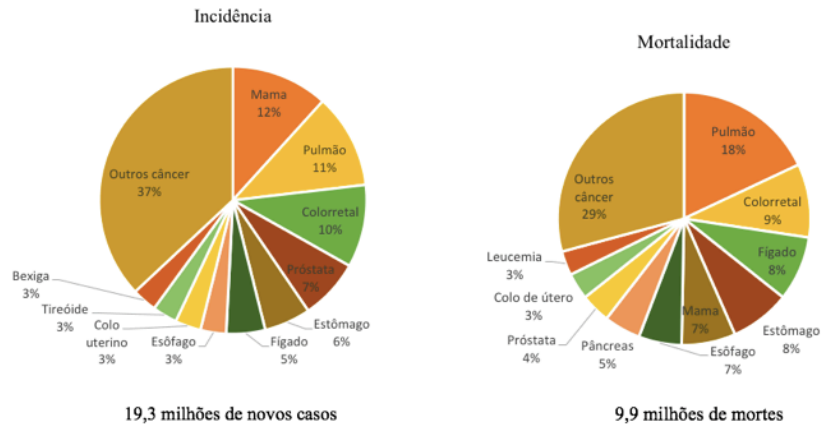
3.1 O câncer no Brasil e no mundo

O câncer é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo⁽¹⁾⁽²⁾, figurando como uma das principais causas de morte e, como consequência, uma das principais barreiras para o aumento da expectativa de vida em todo o mundo⁽²⁾⁽¹⁰⁾. Na maioria dos países, corresponde à primeira ou à segunda causa de morte prematura, antes dos 70 anos⁽²⁾⁽¹⁰⁾.

A pandemia causada pelo coronavírus 2019 (covid-19) levou a um atraso no diagnóstico e tratamento de muitos pacientes com câncer, devido ao confinamento e redução da procura do atendimento médico. As consequências do impacto da pandemia na incidência e mortalidade do câncer ainda não estão totalmente conhecidas, uma vez que houve um intervalo de 2–3 anos de ausência desses registros⁽¹⁾. Dessa forma, é esperado que haja um certo declínio na incidência de câncer nesse período, seguido de um aumento na incidência de câncer em estágio avançado e na mortalidade associada ao câncer em alguns cenários⁽¹⁰⁾.

As estimativas do *Global Cancer Observatory* (Globocan), elaboradas pela *International Agency for Research on Cancer* (Iarc), a respeito do impacto do câncer no mundo em 2020, apontam que ocorreram 19,3 milhões de casos novos de câncer no mundo, ou seja, um em cada cinco indivíduos desenvolveram câncer durante sua vida no ano de 2020⁽¹⁰⁾. Dentre os diversos tipos de câncer, as neoplasias do TGI vêm ocupando um espaço importante, principalmente quando se agrupa a prevalência cumulativa de neoplasias de esôfago, estômago, fígado, pâncreas, vias biliares e CCR. Segundo dados do Globocan de 2020, o CCR está em terceiro lugar em incidência no mundo, em ambos os sexos, o câncer de estômago em quinto, de fígado em sexto e o de esôfago em sétimo lugar⁽¹⁰⁾ (Figura 1).

Figura 1 – Distribuição da incidência e mortalidade dos dez tipos mais comuns de câncer no mundo em 2020, em ambos os sexos

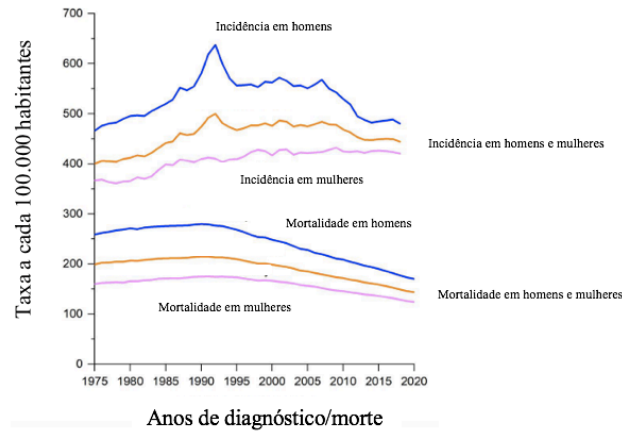


Fonte: Adaptado de Sung et al.⁽¹⁰⁾

Nos países com alto índice de desenvolvimento humano, observa-se o impacto nas taxas de incidência e mortalidade por câncer por meio de ações eficazes para prevenção, detecção precoce e tratamento. Em contrapartida, em países em transição, essas taxas seguem aumentando ou, no máximo, mantendo-se estáveis. O desafio dos países de baixo e médio desenvolvimento é, portanto, utilizar melhor os recursos e os esforços para tornar mais efetivo o controle do câncer⁽²⁾.

Nos Estados Unidos, a tendência a longo prazo é uma redução na incidência e mortalidade do câncer, que reflete um maior cuidado com os fatores de risco associados ao câncer e mudanças na prática médica, como o uso dos métodos de rastreamento⁽¹⁾ (Figura 2).

Figura 2 – Tendência das taxas de incidência (1976–2019) e mortalidade (1975–2020), nos Estados Unidos



Fonte: Adaptado de Siegel et al.⁽¹⁾

O CCR é o terceiro câncer mais comum e a terceira causa de morte relacionada ao câncer em ambos os sexos, nos Estados Unidos. Estima-se cerca de 153.020 novos casos de CCR em 2023. Apesar da maioria ser diagnosticada em pessoas acima de 65 anos, aproximadamente 43% dos diagnósticos antes dos 50 anos são em indivíduos entre 45–49 anos, que agora já fazem parte da recomendação de rastreamento⁽³⁾.

No Brasil, a estimativa para o triênio de 2023 a 2025 aponta que ocorrerão 704 mil casos novos de câncer. O número estimado de casos novos de CCR, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 45.630 casos, ocupando a terceira posição entre os tipos de câncer mais frequentes no Brasil. O câncer de estômago ocupa a quinta e o de esôfago a décima terceira posição⁽²⁾.

Apesar do incentivo e realização de alguns métodos de rastreamento, 30–50% das neoplasias do TGI já se apresentam na sua forma metastática, ou vão desenvolver metástases ao longo do tempo⁽⁴⁾. Sendo assim, o tratamento desses cânceres avançados se torna primordialmente multidisciplinar, com necessidade de terapia medicamentosa sistêmica isoladamente ou associada a cirurgia, radioterapia e/ou outras terapias ablativas, favorecendo um melhor controle da doença a longo prazo⁽⁴⁾.

3.2 O tratamento quimioterápico

O tratamento quimioterápico é um dos pilares no tratamento contra o câncer⁽¹¹⁾. Também chamados de drogas citotóxicas, os quimioterápicos têm sido usados como terapia anti-tumor desde 1940⁽¹²⁾.

O mecanismo de ação dessas drogas é complexo, afetando a estrutura química do DNA, inibindo a síntese de ácidos nucleicos e interferindo tanto na transcrição do ácido nucleico quanto na replicação do DNA⁽¹²⁾. Além da toxicidade direta nas células tumorais, diversos estudos já demonstraram o efeito antineoplásico dessas drogas também ao estimular o sistema imune do hospedeiro contra as células tumorais⁽¹³⁾.

O objetivo primário da quimioterapia é destruir as células neoplásicas, preservando as células normais. Entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto células normais, particularmente as de rápido crescimento, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico. Isto explica a maior parte dos efeitos colaterais da quimioterapia, como náuseas, perda de cabelo e susceptibilidade maior às infecções⁽¹²⁾.

Em um cenário complexo como o do tratamento contra o câncer, a administração de medicações intencionalmente designadas para destruir as células tumorais inevitavelmente acaba trazendo consequências negativas, que devem ser levadas em consideração não só na escolha da droga a ser utilizada como no acompanhamento desses pacientes⁽¹⁴⁾.

3.3 Dano hepático induzido por droga (DILI)

O fígado tem uma importância fundamental no metabolismo da maioria das drogas em geral, e pacientes que não metabolizam adequadamente essas substâncias têm um aumento significativo no desenvolvimento de toxicidade hepática e efeitos adversos⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Dano hepático induzido por drogas (denominada na literatura médica como *drug induced liver injury* – DILI) é definido como dano hepático secundário a drogas ou medicamentos à base de ervas ou suplementos⁽¹⁶⁾. Ele ocorre em indivíduos suscetíveis devido a uma interação entre fatores genéticos e ambientais, promovendo uma mudança no metabolismo da droga e/ou sua excreção, levando a uma cascata de eventos celulares, incluindo aumento do estresse oxidativo, apoptose e/ou necrose hepatocelulares, indução da fibrogênese, ativação de resposta imune e/ou dano direto ao DNA⁽¹⁵⁾.

A agressão hepática resultante da exposição às drogas pode se apresentar de diversos fenótipos, mimetizando quase todos os tipos de doenças hepáticas, incluindo desde alterações assintomáticas das enzimas hepáticas, até insuficiência hepática aguda grave e diversos espectros de DHC, seja como CH, HPNC e até neoplasia de fígado⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

Os pacientes oncológicos estão sob alto risco de desenvolver DILI por receberem tanto as drogas antineoplásicas quanto co-medicações que podem induzir a hepatotoxicidade⁽²¹⁾. Além disso, se torna ainda mais importante excluir outras causas de dano hepático como infecções virais ou reativação de hepatites virais, suplementos à base de ervas, nutrição parenteral total, trombose vascular e/ou progressão da doença oncológica com metástases hepáticas, que podem muitas vezes mimetizar as manifestações clínicas e laboratoriais da DILI⁽²¹⁾.

3.4 Dano hepático associado à quimioterapia (CALI)

No cenário do tratamento oncológico, o fígado é o sítio primário de metabolização da maioria dos agentes quimioterápicos⁽²²⁾. Essas drogas em geral podem causar um espectro variado de toxicidade hepática, desde elevações transitórias e assintomáticas das enzimas hepáticas, até insuficiência hepática grave, por vezes fulminante, ou mesmo promovendo algum tipo de dano hepático crônico⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾.

Diante do impacto positivo do tratamento quimioterápico na sobrevida dos pacientes com câncer e, por conseguinte, o aumento da exposição a essas drogas nos pacientes oncológicos, a toxicidade hepática induzida por quimioterápicos (CALI) tem sido cada vez mais descrita⁽⁷⁾.

Diversos estudos têm documentado a importância da CALI no seguimento dos pacientes oncológicos, em especial nos portadores de CCR com metástases hepáticas, em que a ressecção das lesões no fígado constitui, muitas vezes, terapia curativa para esses pacientes. Dessa forma, a manutenção de uma função hepática preservada se torna de extrema importância no manejo peri-operatório desses indivíduos⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾.

Do ponto de vista clínico, o reconhecimento do CALI em pacientes com neoplasias do TGI é relevante para o planejamento adequado do tratamento quimioterápico e/ou cirúrgico desses pacientes. O CALI pode reduzir a taxa de detecção de metástase hepática aos exames de imagem, aumentar risco cirúrgicos, induzir a insuficiência hepática após maior ressecção de metástases hepáticas devido a baixas reserva funcional do fígado remanescente, além de promover o surgimento de HP e suas consequências com o surgimento de ascite, hemorragia digestiva por varizes de esôfago e encefalopatia hepática⁽⁷⁾.

Existem três principais formas de apresentação da CALI descritas na literatura: EH, CASH e SOS. Essas três entidades são formas de apresentação de doença hepática com potencial evolução para DHC e suas complicações⁽⁴⁾.

Dados da literatura médica têm associado drogas quimioterápicas específicas a esses padrões de mudança histológica no parênquima hepático. Entretanto, essas associações são baseadas em dados observacionais, com potenciais fatores confundidores relacionados. Existem eventos moleculares que associam o 5-FU, irinotecano e a oxaliplatina a danos no parênquima hepático que, apesar de não estarem totalmente esclarecidos, podem ser inferidos a partir de estudos com outras doenças que causam alterações histológicas semelhantes⁽⁸⁾.

3.4.1 EH associada ao fluorouracil

A EH representa o acúmulo de lipídios no fígado, e é definida quando esse acúmulo acomete mais de 5% do parênquima hepático⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾. A EH faz parte do espectro da doença esteatótica do fígado (conhecida na literatura médica como *steatotic liver disease - SLD*)⁽²⁷⁾, que inclui duas condições distintas com diferentes prognósticos: a EH e a esteatohepatite, a última com potencial de evolução para fibrose hepática, CH e HCC⁽²⁸⁾.

A SLD pode ser classificada de acordo com sua etiologia em: (a) doença esteatótica do fígado associada a disfunção metabólica (conhecida na literatura médica como *metabolic dysfunction associated steatotic liver disease – MASLD*), que é definida pela presença de EH associada a pelo menos um fator de risco cardiometabólico (sobrepeso / obesidade, diabetes mellitus (DM) tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e/ou dislipidemia), (b) doença hepática associada ao álcool (conhecida na literatura médica como *alcohol-related liver disease – ALD*), (c) associação entre a disfunção metabólica e ingestão alcoólica aumentada (conhecida na literatura médica como *MASLD and increased alcohol intake – MetALD*), (d) relacionada a condições específicas, como por exemplo DILI, e (e) criptogênica, quando não se tem uma causa identificada⁽²⁷⁾.

A CALI, assim como outras drogas tais como o tamoxifeno, amiodarona, esteroides anabolizantes e corticosteroides, se encontra no espectro da SLD associada a DILI⁽²⁴⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾. Dentre os agentes quimioterápicos usados no tratamento das neoplasias do TGI, a EH tem sido relatada em cerca de 30–47% dos pacientes tratados com 5-FU⁽⁷⁾⁽⁸⁾.

A associação entre EH e 5-FU foi inicialmente demonstrada por métodos de imagem, e subsequentemente por avaliação anatomopatológica⁽⁸⁾⁽³¹⁾. Acredita-se que o 5-FU está associado ao desenvolvimento de EH a partir da disfunção mitocondrial associada ao emprego droga. Estudos *in vitro* mostraram que o 5-FU aumenta os níveis de ácidos graxos livres e triglicérides dentro dos hepatócitos por reduzir a oxidação mitocondrial dos mesmos. O mecanismo parece envolver a indução da acetil-coenzima A oxidase 1 (ACOX1). ACOX1 é a primeira enzima limitante da via de oxidação de ácidos graxos. Foi demonstrado que a

administração de 5-FU aumenta a expressão de ACOX1, levando a níveis mais elevados de genes pró-inflamatórios e resultando em aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que induz a lesão hepática e reduz a capacidade dos hepatócitos em metabolizar os lipídios. O 5-FU também induz a expressão de genes pró-inflamatórios e infiltração de células imunológicas, o que pode fazer com que a EH progrida para esteatohepatite devido ao processo inflamatório associado⁽⁴⁾⁽⁸⁾.

Cerca de 6 estudos na literatura descreveram a prevalência de EH associada à exposição ao 5-FU, que variou de 8,4% a 47%. Peppercorn et al.⁽³²⁾ demonstraram uma prevalência de 47% de EH em exames de imagem de pacientes portadores de CCR metastático tratados com 6–12 ciclos de quimioterapia contendo 5-FU. Sørensen et al.⁽³³⁾ relataram a presença de EH em 30% dos pacientes com CCR metastático tratados com uma combinação de interferon α e 5-FU. Moertel et al.⁽³⁴⁾ descreveram evidências de EH por tomografia computadorizada (TC) de abdômen e biópsia hepática em 40% dos pacientes que receberam terapia adjuvante com 5-FU e levamisole após serem submetidos à cirurgia para tratamento de CCR em estágio II ou III. Brouquet et al.⁽³⁵⁾ detectaram EH em 21,9% dos pacientes com CCR metastático submetidos a quimioterapia neoadjuvante contendo 5-FU. Flick et al.⁽³⁶⁾ detectaram EH em 24% dos pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante a base de 5-FU para adenocarcinoma de pâncreas. Vauthey et al.⁽³⁷⁾ demonstraram EH em 8,4% dos pacientes com CCR metastático tratados com quimioterapia neoadjuvante contendo 5-FU.

O 5-FU faz parte da maioria dos regimes de quimioterapia de primeira linha usados no tratamento neoadjuvante e adjuvante das neoplasias do TGI. Antes de 2000, o tratamento padrão para CCR metastático era o 5-FU isoladamente ou combinado com leucovorin. Os regimes de quimioterapia mais recentes melhoraram substancialmente os resultados ao combinar o 5-FU e o leucovorin com irinotecano (FOLFIRI), com a oxaliplatina (FOLFOX), ou com os dois (FOLFIRINOX)⁽³⁸⁾, e com o aumento da resposta na sobrevida, as consequências a longo prazo da exposição a essas drogas têm sido cada vez mais relatadas.

3.4.2 CASH associada ao irinotecano

A esteatohepatite é um diagnóstico histológico baseado na presença de EH, balonização hepatocelular e infiltrado inflamatório polimorfonuclear no tecido hepático. Devido à presença do processo inflamatório, a esteatohepatite traz consigo informações prognósticas importantes, uma vez que seu quadro pode ter evolução para o surgimento de fibrose hepática, CH e

HCC⁽⁷⁾⁽⁸⁾. A esteatohepatite associada a quimioterapia (CASH) tem sido relatada ao uso de algumas terapias citotóxicas, em especial o irinotecano⁽⁴⁾.

A esteatohepatite foi observada pela primeira vez como uma complicação da quimioterapia em uma pequena série de casos cirúrgicos da Universidade de Washington⁽³⁹⁾. Nessa série, os autores observaram maior taxa de esteatohepatite em 14 pacientes tratados com irinotecano ou oxaliplatina. É importante ressaltar que 12 dos 14 pacientes receberam irinotecano (10 deles receberam apenas irinotecano e dois receberam irinotecano e oxaliplatina)⁽³⁹⁾. Desde então, outros dois estudos já relataram a associação da CASH com o irinotecano. Essa relação foi claramente demonstrada por Vauthey et al.⁽³⁷⁾, ao examinarem uma série de 94 pacientes tratados com FOLFIRI, e observarem que 20% desses pacientes desenvolveram esteatohepatite. Achados semelhantes foram relatados por Pawlik et al.⁽⁴⁰⁾. Importante ressaltar que esses três estudos demonstraram uma tendência do maior risco em desenvolver CASH em pacientes obesos tratados com irinotecano⁽³⁷⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾. CASH foi encontrada em 24,6% daqueles com índice de massa corpórea (IMC) ≥ 25 kg/m² que receberam irinotecano, mas apenas 12,1% em pacientes tratados com irinotecano com IMC < 25 kg/m²⁽³⁷⁾.

Os estudos sugerem que o irinotecano parece exercer uma indução no acúmulo de lipídio nos hepatócitos dose dependente, além de atuar na expressão genética pró-inflamatória. Da mesma forma que o 5-FU promove a EH, foi observada alguma perda da função mitocondrial e aumento na indução de ACOX1 induzida pelo irinotecano. Além disso, parece haver um aumento no estresse oxidativo e na ativação da quinase regulada por sinal extracelular (ERK), o que promove um aumento na expressão de genes pró-inflamatórios induzidos pelo irinotecano⁽⁴⁾⁽³⁷⁾⁽³⁹⁾.

A CASH induzida pelo irinotecano parece ter consequências clinicamente relevantes, aumentando o risco de insuficiência hepática e complicações pós-operatórias após hepatectomias maiores, além de promover reações inflamatórias no tecido hepático que podem contribuir para evolução de CH, HP e suas complicações⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽²⁴⁾. Vauthey et al.⁽³⁷⁾ relataram que pacientes com CASH tiveram uma taxa de mortalidade em 90 dias significativamente maior do que pacientes sem (14,7% versus 1,6%, $p=0,001$). No entanto, deve-se notar que duas outras séries de casos cirúrgicos menores não mostraram diferença na morbidade ou mortalidade em pacientes tratados pré-operatoriamente com regimes contendo irinotecano⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾, o que pode refletir uma grande variabilidade no diagnóstico e classificação da EH e da esteatohepatite entre os estudos.

3.4.3 SOS associada a oxaliplatina

A SOS, previamente conhecida como doença hepática veno-oclusiva, é uma doença hepática secundária à lesão das células endoteliais que revestem os sinusóides hepáticos⁽²⁴⁾. Essa lesão promove o extravasamento de eritrócitos para o espaço subendotelial de Disse (espaço perisinusoidal), obstruindo os sinusóides e bloqueando o fluxo venoso, o que resulta em congestão hepática e dilatação sinusoidal. Em estágios mais avançados pode estar associado a fibrose perisinusoidal e hiperplasia regenerativa nodular, podendo progredir para a síndrome de HPNC e suas complicações⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽²⁴⁾⁽⁴²⁾.

A lesão endotelial associada a SOS pode ser secundária aos regimes de condicionamento empregados no pré-operatório do transplante de medula óssea, consumo de alcaloides pirroizilidínicos presentes em várias espécies de plantas brasileiras selvagens e ornamentais, e ao uso de várias drogas imunossupressoras e citotóxicas, particularmente azatioprina, 6-mercaptopurina e oxaliplatina⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾.

Macroscopicamente, a descrição de um “fígado azul” tem sido usada para descrever a aparência marmorizada vermelho-azulada do fígado que resulta da SOS⁽⁴⁾. Radiologicamente, pode-se encontrar achados típicos de HP como esplenomegalia e circulação colateral. Entretanto, nos estágios iniciais da doença, esses achados podem não estar presentes, dificultando seu diagnóstico⁽⁴³⁾. Da mesma forma, por promover um quadro de HPNC, a elastografia hepática pode aparentemente não contribuir para o diagnóstico, uma vez que a rigidez hepática é significativamente menor do que nos pacientes com CH e com HP ($8.4 \text{ kPa} \pm 3.3$ versus $40.9 \text{ kPa} \pm 20.5$)⁽⁴³⁾, entretanto, o achado de rigidez hepática desproporcional à magnitude da HP estimada pela bioimagem pode corroborar com o diagnóstico de HPNC associada a SOS (HPNC-SOS)⁽⁴³⁾.

A SOS pode didaticamente ser subdividida em três diferentes estágios de acordo com a presença de: (a) achados histológicos compatíveis na ausência de sintomas e achados radiológicos de HP, (b) achados clínicos e/ou radiológicos de HP, na ausência de sintomas, e (c) complicações relacionadas à HP. Sinais de insuficiência hepática tais como encefalopatia hepática são infreqüentes pela preservação da função hepática habitualmente vista na HPNC-SOS⁽⁴³⁾.

Dessa forma, a suspeita diagnóstica para SOS baseia-se na exclusão de outras doenças hepáticas quando há manifestação de HP. Os principais critérios diagnósticos clínicos, radiológicos e histológicos para SOS foram recentemente revistos pelo *Vascular Liver Disease Group*

(VALDIG), sendo valorizados particularmente métodos não-invasivos para o diagnóstico da HPNC-SOS⁽⁴³⁾.

Figura 3 – Critérios de VALDIG propostos para SOS

Critérios de VALDIG para o diagnóstico de doença vascular sinusoidal portal
Achados clínicos de HP (qualquer um dos abaixo)
<ul style="list-style-type: none"> • Esplenomegalia ou hiperesplenismo <ul style="list-style-type: none"> • Varizes de esôfago • Ascite (não associada a neoplasia) • Mínimo aumento no gradiente de pressão da veia porta <ul style="list-style-type: none"> • Circulação colateral
Exclusão de cirrose em biópsia hepática
Exclusão de outras causas de hipertensão portal cirrótica
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatite viral crônica B ou C • Esteatohepatite alcoólica ou não alcoólica <ul style="list-style-type: none"> • Hepatite autoimune • Hemocromatose hereditária • Doença de Wilson • Colangite biliar primária
Exclusão de outras condições de hipertensão portal não cirrótica
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose hepática congênita <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidose • Esquistossomose
Veias porta e hepáticas patentes (USG com Doppler ou TC)

HP=Hipertensão portal; USG=Ultrassonografia; TC= tomografia computadorizada.

Fonte: Adaptado de Puente et al.(43)

Observou-se que 7 estudos na literatura descreveram uma prevalência de SOS relacionada à oxaliplatina que variou de 10% a 78%. Rubbia-Brandt et al.⁽⁴⁵⁾ foram os primeiros a observar que pacientes tratados com oxaliplatina desenvolviam anormalidades nos sinusóides hepáticos. Nesse estudo foi relatada uma prevalência de 78% de dilatação sinusoidal em pacientes tratados com oxaliplatina graduada em leve, moderada ou grave, de acordo com a extensão do envolvimento lobular. Outras séries de casos cirúrgicos apoiam esta observação. Mehta et al.⁽⁴⁶⁾ demonstraram que 52,8% dos 70 pacientes que receberam regimes contendo oxaliplatina desenvolveram dilatação sinusoidal, Pawlik et al.⁽⁴⁰⁾ relataram uma prevalência de 10%, Vauthey et al.⁽³⁷⁾ de 19%, e Kandutsh et al.⁽⁴⁷⁾ de 23% de dilatação sinusoidal em pacientes expostos à oxaliplatina.

Os mecanismos propostos para o dano sinusoidal promovido pela oxaliplatina são diversos. Primeiro, a oxaliplatina aumenta a porosidade das fenestrações celulares do endotélio sinusoidal, estimulando a liberação de radicais livres e a depleção da glutatona transferase, seguida por um aumento de metaloproteinases (MMP-2 e MMP-9). Esse dano favorece a migração dos eritrócitos para o espaço de Disse e formação de fibrose perisinusoidal. Nesta situação de hipóxia, é induzido um aumento de fatores angiogênicos. Em segundo lugar, a

hiperplasia regenerativa nodular é favorecida pela hipóxia crônica das áreas centrolobulares. Terceiro, a oxaliplatina pode gerar uma obliteração dos capilares sanguíneos e áreas de extinção parenquimatosa, o que interrompe a circulação portal e eventualmente eleva a pressão portal, promovendo a HPNC⁽⁴⁾⁽⁸⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁸⁾.

Uma área de controvérsia é se a oxaliplatina aumenta a morbidade perioperatória após hepatectomias. A evidência mais forte de que a oxaliplatina aumenta a morbidade cirúrgica vem de um grande ensaio randomizado, o ensaio intergrupo 40983 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC), que comparou a ressecção cirúrgica com e sem o tratamento com FOLFOX neoadjuvante⁽⁴⁹⁾. Nesse estudo, 25% dos 182 pacientes que receberam quimioterapia com FOLFOX tiveram complicações reversíveis no peri-operatório, em comparação com apenas 16% dos pacientes no grupo somente cirúrgico ($p=0,04$). As complicações mais frequentes no grupo exposto ao FOLFOX neoadjuvante incluíram insuficiência hepática, formação de fistula biliar e infecção intra-abdominal. É importante ressaltar que, embora a morbidade tenha sido maior, não houve diferença na mortalidade entre os dois grupos. Esse aumento da morbidade cirúrgica, mas não da mortalidade, associada à oxaliplatina é apoiada por outras séries de casos cirúrgicos. Aloia et al.⁽³¹⁾ compararam pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante àqueles que não receberam quimioterapia (23 pacientes receberam 5-FU associados ao leucovorin e 52 receberam FOLFOX), e demonstraram um aumento na taxa de transfusões de sangue nos pacientes expostos à oxaliplatina que estava associada à presença de lesões vasculares do fígado. Welsh et al.⁽⁵⁰⁾ também observaram que os pacientes tratados com regimes pré-operatórios contendo oxaliplatina apresentaram taxas mais altas de sangramento intraoperatório. Em uma série de 90 pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante contendo oxaliplatina, Nakano et al.⁽⁵¹⁾ relataram que pacientes com lesão sinusoidal apresentavam maiores taxas de complicações pós-operatórias, como insuficiência hepática e formação de fistula biliar, além de maior tempo de internação hospitalar.

Embora esses estudos sugiram que a oxaliplatina aumente a morbidade após hepatectomia, outras séries de casos não mostram diferença na morbidade ou mortalidade. Especificamente, os grupos M.D. Anderson Cancer Center⁽³⁷⁾, Johns Hopkins⁽⁴⁰⁾, Inglaterra⁽⁴⁶⁾ e Viena⁽⁴⁷⁾ relataram que não houve diferença significativa na mortalidade e morbidade pós-operatória em pacientes que receberam oxaliplatina.

Alguns autores sugeriram que regimes contendo as três drogas – 5-FU, irinotecano e oxaliplatina (FOLFIRINOX) – poderiam ter maior eficácia na redução do estadiamento de

pacientes irressecáveis. A preocupação seria se esse esquema poderia levar a uma maior toxicidade hepática. Masi et al.⁽⁵²⁾ relataram uma análise conjunta de três ensaios clínicos de fase II/III em que administraram FOLFIRINOX neoadjuvante e descobriram que os pacientes expostos tiveram uma taxa de resposta de 70%, e 34% dos pacientes com metástases hepáticas inicialmente irressecáveis puderam receber uma hepatectomia com intenção curativa. Não houve mortalidade pós-operatória nos 25 pacientes submetidos à hepatectomia. Embora 27% dos pacientes tenham tido complicações pós-operatórias, essas complicações foram reversíveis e não deixaram sequelas. Em termos de alterações patológicas, um paciente apresentou CASH, e SOS foi observada em 100% dos pacientes, porém de grau leve.

3.5 Fatores protetores ao desenvolvimento da SOS

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal dirigido contra o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF-A), um potente mediador da angiogênese, que tem sido usado no tratamento do CCR desde 2004⁽²⁴⁾⁽³⁸⁾.

Estudos clínicos randomizados demonstraram que a associação do bevacizumabe a esquemas de quimioterapia como FOLFOX ou FOLFIRI levaram a uma melhor resposta terapêutica e das taxas de sobrevida nos pacientes com CCR metastático⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾.

O bevacizumabe também aparenta ter um efeito protetor ao dano hepático induzido pela quimioterapia neoadjuvante. Ribeiro et al.⁽⁵⁶⁾ foram os primeiros a avaliar o impacto do bevacizumabe no parênquima hepático não tumoral. Eles identificaram que a incidência de dilatação sinusoidal de qualquer grau foi menor em pacientes tratados com bevacizumabe em comparação com aqueles pacientes não tratados com bevacizumabe (27,4% versus 53,5%; $p = 0,006$)⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾. Da mesma forma, Klinger et al.⁽⁵⁸⁾ também encontraram uma taxa menor de dilatação sinusoidal grave em pacientes que receberam FOLFOX com bevacizumabe. Eles descobriram que apenas 1,9% dos pacientes tratados com FOLFOX e bevacizumabe apresentaram dilatação sinusoidal de alto grau, em comparação com 23,9% dos pacientes tratados apenas com FOLFOX. Rubbia-Brandt et al.⁽⁵⁹⁾ demonstraram que as alterações hepáticas nos pacientes tratados com oxaliplatina e bevacizumabe neoadjuvantes ($n=70$) foram menores do que aqueles pacientes tratados apenas com oxaliplatina ($n=204$), com a incidência de SOS moderada a grave de 31,4% versus 62,2%, peliose hepática de 4,3% versus 14,6%, hiperplasia nodular regenerativa de 11,4% versus 28,9%, e fibrose centrolobular de 31,4% versus 52% respectivamente, com $p<0,001$.

Além do bevacizumabe, a associação da aspirina com efeito protetor no desenvolvimento da SOS também foi observada em uma análise multivariada de 146 pacientes submetidos a ressecção hepática dentro de 3 meses de quimioterapia (HR: 0,07, IC 95%: 0,01–0,37; P = 0,002)⁽⁷⁾⁽³⁵⁾.

O mecanismo preciso da aspirina para reduzir o risco de lesões sinusoidais é atualmente desconhecido. Vários agentes antitrombóticos podem prevenir o risco de doença vascular hepática. Doses baixas contínuas de heparina podem reduzir o risco de distúrbios veno-oclusivos em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Acredita-se que o dano endotelial seja o evento chave na patogênese dessas lesões. A ruptura da parede sinusoidal causada por essa lesão desencadeia uma cascata de coagulação e induz a deposição de fatores de coagulação e agregados de eritrócitos no espaço perisinusoidal, levando à obstrução sinusoidal. Assim, a prescrição de aspirina como terapia antitrombótica pode diminuir o risco de SOS⁽³⁵⁾.

3.6 CALI nas neoplasias do TGI e a evolução para DHC

Dentre os quimioterápicos disponíveis para o tratamento da neoplasia avançada do TGI, o 5-FU, irinotecano, oxaliplatina e a capecitabina (uma pró-droga do 5-FU de apresentação oral) são as drogas mais utilizadas atualmente, sejam isoladas ou em esquemas combinados entre si⁽³⁵⁾. A despeito do grande benefício no tratamento das neoplasias do TGI com essas drogas, os danos hepáticos a longo prazo têm sido cada vez mais relatados, e com eles as complicações associadas à DHC e a síndrome de HP⁽⁷⁾.

A incidência de DHC secundária ao CALI não é bem conhecida, particularmente nos pacientes tratados com múltiplos ciclos de quimioterapia adjuvante ou de manutenção⁽⁶⁰⁾. Dessa forma, o que se tem visto no contexto atual é um aumento da sobrevida em algumas neoplasias do TGI, como por exemplo CCR, e o surgimento de DHC secundária ao CALI, aumentando a chance desses pacientes apresentarem alguma complicação associada a DHC ao longo da vida, como o desenvolvimento de ascite, hemorragia digestiva varicosa, encefalopatia hepática e até mesmo o desenvolvimento de HCC⁽⁷⁾.

3.7 Doença hepática crônica (DHC)

3.7.1 Definição e etiologias

Doença hepática crônica (DHC) é caracterizada pela presença de agressões hepáticas crônicas que geram inflamação no parênquima do fígado e podem levar a fibrose. Independentemente da etiologia, o dano hepático crônico pode gerar formação de septos e nódulos fibrosos, além de distorção das estruturas do parênquima hepático e da arquitetura vascular. A fibrose progressiva pode levar à CH, resultando em diminuição da função hepática, causando aumento da bilirrubina, diminuição da produção de fatores de coagulação, bem como aumento da pressão na veia porta, levando a um quadro de HP com o desenvolvimento de esplenomegalia, plaquetopenia, ascite e varizes esofágicas⁽⁶¹⁾.

Estudos epidemiológicos recentes relataram um aumento na prevalência de CH em 2017 em comparação com 1990, tanto em homens quanto em mulheres, com 5,2 milhões de casos de CH em 2017. A CH causou 1,48 milhão de mortes em 2019, um aumento de 8,1% em relação a 2017⁽⁶²⁾.

As causas mais comuns de CH nos Estados Unidos são hepatites virais (principalmente pelos vírus da hepatite C e da hepatite B), ALD e MASLD. A hepatite C continua sendo a principal causa de CH em pacientes na fila de transplante hepático. Com a prevalência crescente de SLD nos Estados Unidos, estimativas sugerem que a MASLD se tornará a principal causa de CH em pacientes que aguardam transplante de fígado entre 2025 e 2035⁽⁶¹⁾. Além das hepatites virais B e C, ASL e MASLD, diversas outras condições podem causar dano hepático crônico e CH, dentre elas a doença autoimune do fígado, hemocromatose, doenças colestáticas do fígado e DILI⁽⁶¹⁾.

Outra forma de apresentação da DHC é a HPNC, que representa um grupo heterogêneo de doenças hepáticas decorrentes principalmente do sistema vascular hepático e que são classificadas anatomicamente com base no local de resistência ao fluxo sanguíneo, como pré-hepático, hepático (pré-sinusoidal, sinusoidal ou pós-sinusoidal) e pós-hepática⁽⁶³⁾. Na HPNC não há distorção do parênquima hepático e surgimento de nódulos fibróticos como na CH, o que faz com que os pacientes apresentem sinais de HP com provas de função hepática normais ou pouco alteradas⁽⁶³⁾. A HPNC está frequentemente associada a doenças sistêmicas ou à exposição crônica a diversas drogas e toxinas que podem desempenhar um papel direto na

fisiopatologia das alterações hepáticas⁽⁶³⁾. No Brasil, uma importante causa de HPNC pré-sinusoidal intra-hepática é a esquistossomose.

No contexto da exposição aos quimioterápicos, a CALI pode promover o surgimento de DHC tanto na apresentação como CH por meio da EH pelo 5-FU ou CASH pelo irinotecano, quanto pelo desenvolvimento de HPNC pela SOS causada pela oxaliplatina.

3.7.2 Formas de apresentação clínica

Uma vez estabelecida, a DHC pode ser clinicamente dividida em duas fases: compensada e descompensada. A fase compensada é caracterizada pela ausência de sintomas e função hepática preservada, o que faz com que os pacientes mantenham uma qualidade de vida boa / aceitável até o aparecimento de sinais ou sintomas associados à descompensação. Neste ponto, a doença adquire um rápido curso progressivo associado à deterioração função hepática, repetidas internações hospitalares e má qualidade de vida. Na fase mais avançada, o aparecimento de outras disfunções orgânicas pode predizer um risco maior de mortalidade iminente⁽⁶⁴⁾.

Mais recentemente, o uso de métodos não invasivos na prática clínica que permitem estimar o grau de fibrose no fígado, como a elastografia hepática, possibilitou a identificação precoce de pacientes com DHC compensada, com risco de desenvolver HP clinicamente significativa e, conseqüentemente, com risco de descompensação e morte relacionada ao fígado. Dessa forma, o termo “doença hepática crônica avançada compensada” (conhecido na literatura como *compensated advanced chronic liver disease – cACLD*) foi proposto pelo VII Consenso de Baveno, para refletir o estágio de fibrose avançada em pacientes sem manifestações cínicas de HP. Atualmente, ambos os termos cACLD e CH compensada são aceitáveis para descrever pacientes sem evidências clínicas de DHC⁽⁶⁵⁾.

3.7.3 Diagnóstico

O diagnóstico de DHC envolve desde achados no exame físico até alterações nos exames de laboratório, imagem, endoscopia digestiva, histologia e elastografia hepática⁽⁶¹⁾.

3.7.3.1 Manifestações clínicas e alterações laboratoriais

Durante a fase compensada da DHC, o diagnóstico se torna mais difícil uma vez que os pacientes são assintomáticos e na maioria das vezes apresentam exames de laboratório e de imagem normais ou com alterações discretas. Quando os sintomas aparecem, normalmente o

paciente já se encontra na fase descompensada, sendo mais fácil dar o diagnóstico por apresentar uma série de sinais clínicos e laboratoriais que ajudam na identificação da doença⁽⁶¹⁾⁽⁶⁴⁾.

Do ponto de vista clínico, o paciente com DHC normalmente pode apresentar um quadro de fadiga, perda de massa muscular, ginecomastia, icterícia, ascite, eritema palmar, aranhas vasculares na pele, sinais de encefalopatia hepática (como *flapping*, confusão mental e sonolência), e até mesmo hemorragia digestiva por sangramento por varizes esofagogástricas⁽⁶¹⁾.

Nos exames de laboratório é possível identificar plaquetopenia pelo hiperesplenismo, redução do tempo de protombina, hipoalbuminemia e aumento da bilirrubina⁽⁶¹⁾.

3.7.3.2 Exames de imagem

Com relação ao diagnóstico de DHC por imagem, diversos estudos têm demonstrado que esses exames têm sido cada vez mais utilizados, não apenas por serem métodos não invasivos como também por poderem detectar alterações que podem predizer DHC mesmo em seus estágios iniciais, quando os pacientes ainda apresentam exames de laboratório de função hepática normais⁽⁵⁹⁾. O exame de ultrassonografia (USG) de abdômen, TC de abdômen e ressonância magnética (RNM) de abdômen exercem um papel importante tanto no diagnóstico de DHC quanto no seguimento desses pacientes, podendo detectar sinais de progressão da doença hepática para sua forma descompensada, assim como suas complicações como HCC⁽⁶⁶⁾.

A presença de contornos hepáticos lobulados, bordas rombas, nodularidades na superfície hepática, alterações na morfologia hepática incluindo atrofia do lobo hepático direito e hipertrofia do lobo caudado, além das manifestações de HP como esplenomegalia, ascite e circulação colateral são achados radiológicos que sugerem a presença de DHC⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾.

A acurácia, sensibilidade e especificidade para o USG de abdômen em diagnosticar DHC varia em torno de 64–79%, 52–69% e 74–89%, respectivamente. A presença de superfície irregular ou nodularidades na superfície hepática, bordas arredondadas ou alterações na morfologia hepática são os achados mais específicos⁽⁶⁸⁾. Numerosos achados de imagem associados a DHC também têm sido descritos em exames de imagem de cortes transversais, como TC e RNM de abdômen. Em um estudo multicêntrico conduzido por Kudo et al.⁽⁶⁶⁾, a acurácia, sensibilidade e especificidade para a TC de abdômen em diagnosticar DHC foi de 67–86%, 77–84% e 53–

68%, respectivamente, e da RNM de abdômen foi de 68–70%, 68–87% e 54–69%, respectivamente⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁹⁾.

3.7.3.3 *Endoscopia digestiva alta*

O surgimento das varizes esofagogástricas ocorre como consequência do aumento da pressão na veia porta na DHC, e elas são observadas em aproximadamente metade dos pacientes com CH. À medida que a gravidade da doença hepática aumenta, a prevalência de varizes também aumenta. Varizes de fino calibre podem progredir para varizes de grande calibre a uma taxa de 10% a 12% anualmente. A endoscopia digestiva alta (EDA) é considerada o exame padrão ouro para o diagnóstico de varizes esofagogástricas, sendo também utilizada como uma das formas de diagnóstico de DHC⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾.

3.7.3.4 *Histologia hepática*

A histologia hepática, obtida por meio de fragmentos de biópsia hepática, ainda é o padrão ouro para o estadiamento da fibrose hepática e o diagnóstico de DHC. A fibrose hepática é estadiada por meio da classificação de Metavir em F0 (ausência de fibrose hepática), F1 (presença de fibrose portal), F2 (presença de fibrose portal com raros septos), F3 (presença de fibrose portal com numerosos septos) e F4 (CH)⁽⁶¹⁾.

Apesar de ainda ser o exame de maior confiabilidade, a biópsia hepática pode ter uma taxa de erro em torno de 20% no estadiamento da fibrose, porque as alterações patológicas podem ser heterogêneas. Dessa forma, o erro de amostragem pode existir, devendo a interpretação ser feita por um patologista experiente, usando escores já previamente validados. Além disso, por se tratar de um método invasivo e com riscos de complicações, os métodos não invasivos para estadiamento da fibrose hepática têm sido cada vez utilizados na prática clínica⁽⁶¹⁾.

3.7.3.5 *Exames não invasivos de avaliação de fibrose hepática*

Os testes não invasivos de avaliação da fibrose hepática são mais úteis na identificação de pacientes sem fibrose (F0) ou aqueles com fibrose avançada (F3 a F4), sendo menos precisos na distinção entre estágios iniciais ou intermediários da doença hepática (F1 a F2)⁽⁶¹⁾. Existem alguns biomarcadores séricos, baseados em exames de laboratório, utilizados para o estadiamento não invasivo de fibrose hepática, dentre os mais utilizados na prática clínica estão o índice da razão da aspartato aminotransferase (AST) sobre as plaquetas (conhecido na literatura médica como *AST to platelet ratio index* – APRI) e o índice de Fibrose-4 (conhecido na literatura médica como *Fibrosis-4* – FIB-4)⁽⁶¹⁾.

A elastografia hepática transitória (EHT) também é um método não invasivo bastante utilizado para avaliação da fibrose hepática que tem se tornado muito disponível nos últimos anos e está substituindo rapidamente a biópsia como método preferido para estadiamento da fibrose no fígado. Trata-se de uma técnica realizada com uma máquina especializada (FibroScan[®]), que determina a rigidez do fígado, em quilopascals (KPa), ao medir a velocidade de ondas de cisalhamento elásticas de baixa frequência propagadas pelo fígado. É um procedimento rápido, indolor, sem necessidade de sedação e realizado em ambiente ambulatorial⁽⁶¹⁾.

Em uma meta-análise de mais de 10.000 pacientes abrangendo múltiplas etiologias de doença hepática, a EHT apresentou uma sensibilidade de 81% e especificidade de 88% para detectar fibrose hepática avançada e CH⁽⁷²⁾. A EHT tem um melhor desempenho do que os biomarcadores séricos na detecção e exclusão de CH (valor preditivo negativo superior a 90%). Entretanto, semelhante aos testes séricos, a EHT é menos precisa na distinção entre estágios intermediários de fibrose hepática, e os valores de corte variam a depender da etiologia da doença hepática e da população em estudo⁽⁶¹⁾⁽⁷²⁾.

Segundo o VII Consenso de Baveno, para valores de EHT <10 KPa, na ausência de outros sinais clínicos ou de imagem conhecidos de hepatopatia, afasta-se o diagnóstico de cACLD; valores de EHT entre 10 e 15 KPa sugerem cACLD; e valores >15 KPa são altamente sugestivos de cACLD⁽⁶⁵⁾.

Em relação ao papel na HPNC, a EHT pode aparentemente não contribuir para o diagnóstico, uma vez que a rigidez hepática é significativamente menor do que nos pacientes com CH e com HP ($8.4 \text{ KPa} \pm 3.3$ versus $40.9 \text{ KPa} \pm 20.5$)⁽⁴³⁾, entretanto, o achado de rigidez hepática desproporcional à magnitude da HP estimada pela bioimagem pode corroborar com o diagnóstico de HPNC, em especial nos casos associados a SOS (HPNC-SOS)⁽⁴³⁾.

A realização de EHT em paciente com metástase hepática ainda tem benefício questionável. À despeito disso, Masuzaki et al. realizaram um estudo com EHT de 40 pacientes com tumores hepáticos, incluindo metástases hepáticas de adenocarcinomas, e observou uma mediana de 66.5 KPa (23.6–75), mostrando tratar-se de valores de EHT bem acima dos valores considerados normais⁽⁷³⁾.

Além da EHT, hoje em dia já existem outros métodos de avaliação da elastografia hepática, seja por meio da técnica de *shear wave* por USG de abdômen ou por exame de RNM de abdômen⁽⁷⁴⁾.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo observacional, de coorte retrospectiva.

4.2 População

Pacientes que se submeteram ao tratamento com quimioterapia para neoplasias do TGI na Clínica de Assistência Multidisciplinar em Oncologia (AMO), em Salvador, Bahia, no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2022.

4.3 Critérios de Elegibilidade

4.3.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes portadores de neoplasias do TGI;
- Paciente a partir de 18 anos de idade;
- Pacientes submetidos ao tratamento com quimioterápicos há pelo menos 12 meses.

4.3.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes com diagnóstico de CH prévia ao tratamento;
- Pacientes portadores de neoplasia primária do fígado (hepatocarcinoma – HCC);
- Pacientes que desenvolveram trombose de veia porta (TVP) em qualquer momento durante o seguimento;
- Pacientes que não concordaram em participar do estudo, ou não assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), no caso do convite à realização da EHT.

4.4 Procedimentos da pesquisa

4.4.1 Seleção inicial dos pacientes

Todos os pacientes que apresentaram o código correspondente a neoplasias do TGI pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) em prontuário e que tiveram registro de passagem pelo setor de quimioterapia da Clínica AMO no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2022 foram selecionados para avaliação dos critérios de elegibilidade ao estudo.

Os pacientes que tiveram diagnóstico registrado em prontuário de CH ou alterações nos exames de imagem, endoscópicos e/ou histológicos sugestivos de DHC antes do início do tratamento

quimioterápico foram caracterizados como portadores de CH prévia ao tratamento, não sendo elegíveis ao estudo por preencherem critério de exclusão.

Por protocolo da clínica, todos os pacientes apresentavam provas de função hepática e sorologias hepáticas virais antes do tratamento quimioterápico, não sendo incluídos no estudo aqueles pacientes caracterizados em prontuário como portadores de DHC prévia ao tratamento oncológico ou com evidência de infecção pelos vírus da hepatite B ou C em atividade.

A caracterização da exposição ao álcool como possível fator de risco para evolução para DHC foi definida a partir do registro em prontuário do médico oncologista assistente.

4.4.2 Dados coletados durante o estudo

Foram registrados os seguintes dados dos pacientes:

- Dados demográficos: idade na ocasião do diagnóstico oncológico em anos e sexo;
- Presença de comorbidades: DM, definida pela descrição do diagnóstico em prontuário na consulta inicial, e sobrepeso/obesidade ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$), definidos a partir do peso e altura documentados no prontuário na primeira consulta;
- Dados da neoplasia: sítio primário da neoplasia do TGI, estadiamento oncológico TNM (para fins de uniformização entre as neoplasias, não foram levados em consideração os subtipos do estadiamento TNM), tempo de diagnóstico do tumor, tempo de follow-up após início da quimioterapia;
- Dados relacionados ao tratamento quimioterápico: drogas utilizadas, número de ciclos, exposição a fatores descritos na literatura como protetores ao desenvolvimento do SOS como uso do AAS e bevacizumabe;
- Dados de exames disponíveis em prontuário para caracterização de DHC após a exposição ao tratamento quimioterápico: exames radiológicos (tipo de exame e achados radiológicos), EDA com a presença ou não de varizes esofagogástricas e dados de histologia hepática encontrados em prontuários referentes à laudos de ressecção de metástases hepáticas (classificação de Metavir e/ou achados sugestivos de SOS).

Devido às altas taxas de *missing values*, não foi possível fazer o registro dos dados laboratoriais após o tratamento oncológico.

4.4.3 Dados avaliados após revisão de prontuário

A todos os pacientes que permaneceram vivos e em seguimento na clínica AMO foi tentado contato telefônico e oferecida a realização de EHT para avaliação de cACLD, conforme definido no VII Consenso de Baveno.

A EHT foi realizada com o aparelho Fibroscan® 502 (Echosens, França) disponível na Clínica AMO, sempre pelo mesmo operador, com a utilização da sonda M. A sonda XL foi utilizada para aqueles pacientes com IMC ≥ 35 Kg/m². O paciente era posicionado em decúbito dorsal, com o braço direito em abdução máxima, para facilitar o acesso ao lobo direito do fígado. As medidas eram realizadas entre os espaços intercostais (9° ao 11°). Com auxílio da imagem ecográfica, era localizada uma parte do fígado com, pelo menos, 6 cm de profundidade e livre de grandes estruturas vasculares ou ósseas e iniciava a aquisição dos valores, pressionando o botão da sonda. O software determinava se cada mensuração era bem-sucedida ou não. As aquisições incorretas eram automaticamente descartadas. As aferições bem sucedidas foram consideradas para o resultado final, usando os seguintes critérios: eram necessárias 10 aquisições válidas (o valor final foi a mediana destas aquisições válidas), a taxa de sucesso $\geq 60\%$ e o intervalo interquartil (IQR), que reflete a variabilidade das medidas, inferior a 30% do valor da mediana da rigidez hepática (IQR/LSM $\leq 30\%$).

A participação dessa etapa estava atrelada à necessidade da concordância em participar do estudo, assim como a assinatura do TCLE.

4.4.4 Critérios de desfecho para DHC

Neste estudo, o termo DHC foi utilizado arbitrariamente para definir aqueles pacientes que apresentassem alterações morfológicas hepáticas em exames de imagem sugestivas de CH, pacientes com evidências radiológicas ou endoscópicas de HP e/ou pacientes com EHT ≥ 15 KPa caracterizados como cACLD conforme o VII Consenso de Baveno. Não foi utilizado o termo “cirrose hepática” pela possibilidade de poder contemplar os pacientes caracterizados como cACLD, assim como os pacientes com HPNC decorrentes da SOS pela oxaliplatina.

Foram considerados como portadores de DHC após tratamento quimioterápico aqueles pacientes que apresentassem pelo menos um dos seguintes critérios:

- Sinais radiológicos de hepatopatia crônica e/ou HP (contornos hepáticos lobulados, atrofia do lobo direito ou hipertrofia do lobo caudado, ascite, esplenomegalia, circulação colateral);
- Presença de varizes esôfagogástricas na EDA;
- Histologia hepática compatível com fibrose avançada (Metavir F3 ou F4) ou achados sugestivos de SOS;
- EHT \geq 15 KPa.

4.5 Cálculo Amostral

Foi seguido o objetivo primário de um estudo descritivo. Considerando-se uma prevalência estimada de 5% de DHC em pacientes portadores de neoplasia do TGI tratados com quimioterapia, foram necessários 203 pacientes para estimar a prevalência de DHC nesta amostra, com \pm 3% de precisão e alfa de 5%.

Não foram consideradas as perdas de pacientes nessa amostra de conveniência. O cálculo amostral foi realizado em calculadora específica, utilizando o programa WinPepi (Versão 11.65 de 2016).

4.6 Variáveis do estudo

As seguintes variáveis foram estudadas: sexo, idade na ocasião do diagnóstico em anos, a presença de comorbidades ao diagnóstico da doença oncológica como DM e sobrepeso/obesidade ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$), o sítio primário da neoplasia do TGI, presença de envolvimento linfonodal, presença de metástase à distância, estadiamento TNM, data do diagnóstico da neoplasia, tempo de diagnóstico da neoplasia, tempo de *follow-up* após início do tratamento em meses, quimioterápicos utilizados, número de ciclos expostos, exposição a fatores protetores ao surgimento de SOS, como o uso em qualquer momento do tratamento de bevacizumabe ou AAS, exames radiológicos realizados (tipo do exame e achados radiológicos), EDA, presença ou não de varizes de esôfago, histologia hepática (classificação de Metavir e/ou presença de hiperplasia nodular regenerativa / SOS), realização ou não de EHT e seu resultado (valor em quilopascals – KPa), data da última avaliação na clínica e/ou data do óbito (Ficha de coleta de dados disponível em Anexo A).

4.7 Análise estatística

Os dados coletados foram digitados em banco de dados no software Microsoft Excel 2010 e analisadas no programa SPSS Inc., Chicago, IL, EUA, versão 14.0. As informações foram apresentadas através da exposição de tabelas, gráficos e quadros. Foi considerada como estatisticamente significativa a presença de um valor de $p < 0,05$.

Os resultados foram apresentados utilizando-se a estatística descritiva através de medidas de tendência central e de dispersão. As variáveis categóricas foram descritas em frequências e percentuais. As variáveis numéricas com distribuição normal foram descritas em média e desvio padrão, e as variáveis numéricas com distribuição não normal em mediana e intervalo interquartil.

Para comparação da presença de DHC com variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou Exato de Fisher, para comparação da presença de DHC com variáveis numéricas foi utilizado o Teste T-independente ou Teste Mann-Whitney.

A análise multivariada foi feita com a regressão logística no modelo manual com as variáveis que tiveram significância ($p < 0,05$) na análise univariada, com o objetivo de identificar quais eram as variáveis independentes para o desenvolvimento de DHC após QT.

Para comparação de sobrevida entre quem desenvolveu ou não DHC foi utilizada a curva de Kaplan-Meier e Teste de Long Rank.

4.8 Aspectos éticos

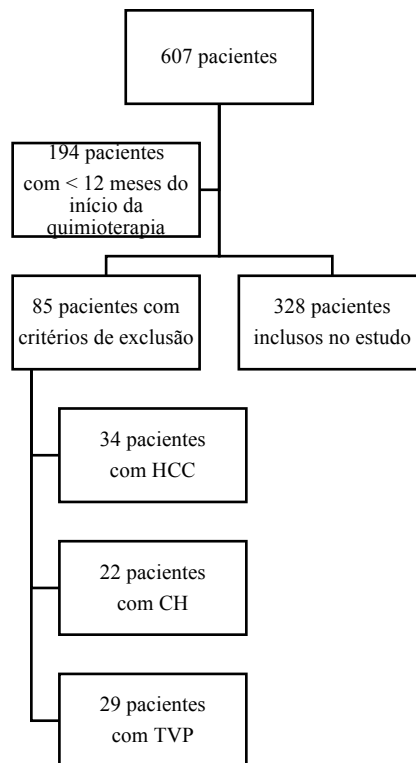
Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública em 15 de dezembro de 2021, CAEE 52956621.2.0000.5544 (documento disponível em Anexo B).

Foi solicitada e obtida a dispensa da assinatura do TCLE para aqueles pacientes que tiveram dados obtidos apenas da coleta de informações em prontuário. Àqueles participantes convidados à realização da EHT que concordaram com a realização do exame foram prestadas informações sobre os objetivos do estudo, riscos e benefícios envolvidos nos procedimentos, e solicitada a assinatura do TCLE (documento disponível no Anexo C).

5 RESULTADOS

Um total de 607 pacientes se submeteram ao tratamento com quimioterapia para neoplasias do TGI na Clínica AMO, em Salvador, Bahia, no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2022. Destes, 194 pacientes não foram incluídos no estudo por não apresentarem mais de 12 meses de *follow-up* após o início da quimioterapia e 85 pacientes por apresentarem critérios de exclusão (34 pacientes com HCC, 22 pacientes com CH prévia ao início do tratamento quimioterápico e 29 pacientes por apresentarem TVP em algum momento durante o seguimento). Um total de 328 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 4).

Figura 4 – Seleção dos pacientes incluídos no estudo



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Dos 328 pacientes incluídos no estudo, 165 (50,3%) eram do sexo masculino. A média de idade ao diagnóstico foi de $63,9 \pm 12,6$ anos. Observou-se que 78 (23,8%) pacientes apresentavam diagnóstico de DM e 125 (38,1%) tinham sobrepeso/obesidade ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Além disso, 189 (57,6%) pacientes apresentavam como sítio primário o CCR e 200 (61,0%) pacientes tinham entre 1 e 5 anos de diagnóstico.

Notou-se que 198 (60,4%) pacientes apresentavam metástase linfonodal e 114 (34,8%) apresentavam metástase à distância. Ainda, 114 (34,8%) pacientes apresentavam estadiamento

TNM III e 114 (34,8%) estadiamento TNM IV. As características gerais iniciais da amostra do estudo estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características gerais iniciais da amostra do estudo

Variáveis	N=328
Idade ao diagnóstico (m±DP)	63,9 ±12,6
Sexo	n (%)
Masculino	165 (50,3)
Feminino	163 (49,7)
Tempo de Diagnóstico	n (%)
1-5 anos	200 (61,0)
5-10 anos	113 (34,5)
>10 anos	15 (4,6)
Comorbidades	n (%)
DM	78 (23,8)
Sobrepeso / Obesidade (IMC ≥ 25)	125 (38,1)
Características do Tumor	
Sítio primário	n (%)
Colorretal	189 (57,6)
Pâncreas	55 (16,8)
Estômago	51 (15,5)
Esôfago	12 (3,7)
Junção Esofagogastrica	10 (3,0)
Vias Biliares	9 (2,7)
Intestino Delgado	1 (0,3)
Apêndice Cecal	1 (0,3)
Metástase linfonodal	198 (60,4)
Metástase à distância	114 (34,8)
Estadiamento TNM	n (%)
I	24 (7,3)
II	76 (23,2)
III	114 (34,8)
IV	114 (34,8)

m=média; DP = Desvio Padrão; DM = diabetes mellitus; IMC=índice de massa corpórea.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Em relação aos quimioterápicos utilizados, 248 (75,6%) pacientes fizeram uso de 5-FU, 160 (48,8%) de irinotecano, 281 (85,7%) de oxaliplatina e 140 (42,7%) de capecitabina, sejam de forma isolada ou em combinações entre si (Tabela 1). Observou-se que 169 (51,5%) pacientes fizeram uso de outras drogas quimioterápicas que não têm associação com CALI e/ou DHC na literatura, isoladamente ou em associação, tendo destaque ao paclitaxel exposto a 45 pacientes (Tabela 2).

Tabela 2 – Relação de drogas não associadas a CALI e número de pacientes expostos

Droga	Nº de pacientes
Aflibercept	2
Carboplatina	12
Cetuximabe	22
Ciclofosfamida	1
Cisplatina	7
Docetaxel	23
Durvalumabe	1
Epirubicina	2
Gencitabina	39
Mitomicina	1
Nivolumabe	7
Paclitaxel	45
Panitumumab	19
Pembrolizumabe	9
Raltitrexato	1
Ramucirumabe	11
Regorafenibe	31
Trastuzumabe	1
Trifluridina + Tipiracil	12
Vemurafenibe	3

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Notou-se que 89 (27,1%) pacientes fizeram uso de bevacizumabe e 20 (6,1%) de AAS, drogas descritas na literatura como fatores protetores ao desenvolvimento da SOS. A mediana de *follow-up* após início da quimioterapia de 30,5 (21-49) meses. Além disso, 102 (31,1%) pacientes fizeram uso de pelo menos três agentes quimioterápicos, sendo o FOLFIRINOX o esquema de associação mais utilizado na amostra. A mediana de ciclos durante o tratamento foi de 15,5 (8–28). As características dos tratamentos utilizados estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3 – Características dos tratamentos utilizados

Variáveis	N=328
Quimioterápicos	n (%)
5-Fluorouracil	248 (75,6)
Irinotecano	160 (48,8)
Oxaliplatina	281 (85,7)
Capecitabina	140 (42,7)
Outras QTs não associadas ao CALI	169 (51,5)
Medicamentos protetores à SOS	n (%)
Bevacizumabe	89 (27,1)
AAS	20 (6,1)
Tempo de <i>follow-up</i> após início da QT (meses) M(IHQ)	30,5 (21-49)

Tabela 3 – Características dos tratamentos utilizados (cont.)

Variáveis	N=328
Número de agentes quimioterápicos	n (%)
Um	34 (10,4)
Dois	74 (22,6)
Três	102 (31,1)
Quatro	80 (24,4)
Cinco	38 (11,6)
Número de ciclos M(HQ)	15,5 (8-28)
Exposição a QT associada ao CALI	n (%)
Nenhum	13 (4,0)
Apenas um isolado	29 (8,8)
FOLFIRINOX	149 (45,4)
FOLFOX	86 (26,2)
FOLFIRI	9 (2,7)
CAPOX	42 (12,8)

M=Mediana; HQ =Intervalo inter-quartil; QT=quimioterapia; CALI=*Chemotherapy-associated liver injury*; SOS=Síndrome de obstrução sinusoidal; AAS=ácido acetil salicílico; FOLFIRINOX=associação de 5-FU + irinotecano + oxaliplatina; FOLFOX=associação de 5-FU + oxaliplatina; FOLFIRI=associação de 5-FU + irinotecano; CAPOX=associação de capecitabina + oxaliplatina.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Avaliando-se os exames disponíveis para caracterização da presença de DHC, 157 (48,8%) pacientes apresentavam TC do abdômen como exame disponível para avaliação hepática, e 151 (46,9%) apresentavam RNM de abdômen. Notou-se que 31 (9,5%) pacientes tinham resultado em prontuário de histologia hepática, 113 (34,4%) apresentavam resultado de EDA. Por fim, 17 (5,2%) pacientes concordaram com a realização da EHT.

De achados positivos nos exames realizados após QT, 46 (14,0%) pacientes apresentavam alguma alteração radiológica sugestiva de DHC, 3 (0,9%) apresentaram varizes de esôfago, 1 (3,2%) paciente apresentava hiperplasia nodular regenerativa e 1 (3,2%) paciente apresentava esteatohepatite com classificação de Metavir F3 (os dois últimos evidenciados em resultados disponíveis em prontuário de histologia hepática de ressecção de metástases hepáticas). Nenhum paciente (0%) submetido à EHT apresentou KPa \geq 15 (Tabela 4).

Tabela 4 – Exames realizados após a QT

Variáveis	N=328
Exames radiológicos	n (%)
RNM de abdômen	151 (46,9)
TC de abdômen	157 (48,8)
USG de abdômen	13 (4,0)
USG de Abdômen com Doppler	1 (0,3)
Histologia hepática	31 (9,5)
Endoscopia Digestiva Alta	113 (34,4)
Elastografia hepática transitória	17 (5,2)
Resultados positivos	n (%)

Tabela 4 – Exames realizados após a QT (cont.)

Variáveis	N=328
Achados radiológicos	46 (14,0)
Ascite	5 (1,5)
Esplenomegalia	10 (3,0)
Circulação Colateral	5 (1,5)
Contorno Hepático lobulado	41 (12,5)
Atrofia do lobo direito / Hipertrofia do caudado	4 (1,2)
Achados da Endoscopia	n (%)
Varizes de esôfago na EDA	3 (0,9)
Achados da Histologia	n (%)
Esteatohepatite	1 (3,2)
Hiperplasia nodular regenerativa	1 (3,2)
Metavir da histologia hepática	n (%)
F3	1 (0,3)
Achados da Elastografia hepática	n (%)
≥15 KPa	0 (0)
KPa (m±DP)	5,6 ±1,5

m=média; DP = Desvio Padrão; QT=quimioterapia; RNM=ressonância magnética; TC=Tomografia computadorizada; USG=ultrassonografia; EDA=endoscopia digestiva alta; KPa=quilopascals.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Dos 17 pacientes submetidos a EHT, 5 (29,4%) apresentavam algum critério para desfecho como DHC após quimioterapia, sendo 3 (17,6%) deles devido à presença de contornos hepáticos lobulados. Apenas 1 (5,8%) deles apresentava resultado de histologia hepática com Metavir F0. Todos os 5 pacientes haviam sido expostos a esquemas de QT contendo oxaliplatina.

Importante ressaltar que, dos 5 (1,5%) pacientes que apresentaram ascite, nenhum apresentava sinais radiológicos de carcinomatose peritoneal, e todos os pacientes apresentavam outros achados sugestivos de DHC, conforme descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Características dos pacientes com ascite

Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
<ul style="list-style-type: none"> • Ascite • Esplenomegalia • Circulação colateral • Varizes de esôfago 	<ul style="list-style-type: none"> • Ascite • Contornos hepáticos lobulados 	<ul style="list-style-type: none"> • Ascite • Esplenomegalia • Contornos hepáticos lobulados 	<ul style="list-style-type: none"> • Ascite • Contornos hepáticos lobulados 	<ul style="list-style-type: none"> • Ascite • Esplenomegalia • Contornos hepáticos lobulados

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Ao avaliarmos os desfechos dos pacientes em relação ao último *follow-up* na clínica até o final deste estudo, observamos que 47 dos 328 pacientes (14,3%, IC 95% 10,9–18,4) apresentaram

critérios para DHC após exposição ao tratamento quimioterápico, sendo 16 (4,9%, IC 95% 3,0–7,6) com alguma evidência de SHP (Tabela 5).

5 dos 47 pacientes com DHC (10,6%) apresentaram descompensação clínica com o desenvolvimento de ascite, sendo um deles também com encefalopatia hepática.

Tabela 5 – Desfechos dos pacientes

Variáveis	N=328
Último Follow-Up	n (%)
Em seguimento na clínica	127 (38,7)
Perda de Seguimento na clínica	76 (23,2)
DHC pós-QT	47 (14,3)
SHP pós-QT	16 (4,9)
Descompensação clínica da DHC	5 (1,5)
Óbito	125 (38,1)
Óbito associado a DHC pós-QT	1 (0,3)

DHC=doença hepática crônica; QT=quimioterapia; SHP=síndrome de hipertensão portal.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Quando comparamos os pacientes que desenvolveram DHC após QT com aqueles que não desenvolveram, observou-se que o desenvolvimento de DHC após QT estava associado à presença de estadiamento TNM IV (32,7% vs. 46,8%; $p=0,038$), ao uso do 5-FU (73,3% vs. 89,4%; $p=0,018$) e do irinotecano (45,9% vs. 66,0%; $p=0,011$), à exposição a um maior número de quimioterápicos utilizados (3 vs. 4; $p=0,002$), bem como a um maior número de ciclos de quimioterapia (13 vs. 21; $p=0,005$) (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação de pacientes com e sem DHC

Variáveis	Sem DHC pós-QT (n=281)	Com DHC pós-QT (n=47)	Valor de p
Idade ao diagnóstico (m±DP)	63,5 ±12,6	66,3 ±12,4	0,158*
Sexo	n (%)	n (%)	0,091**
Masculino	136 (48,4)	29 (61,7)	
Feminino	145 (51,6)	18 (38,3)	
Tempo de Diagnóstico	n (%)	n (%)	0,110**
1-5 anos	165 (58,7)	35 (74,5)	
5-10 anos	103 (36,7)	10 (21,3)	
>10 anos	13 (4,6)	2 (4,3)	
Tempo de follow up após início da QT (meses) M(HQ)	31 (21-49)	27 (20-47)	0,547***
Comorbidades	n (%)	n (%)	
DM	69 (24,6)	9 (19,1)	0,420**
Sobrepeso / Obesidade	102 (36,3)	23 (48,9)	0,099**
Características do Tumor			
Sítio primário	n (%)	n (%)	0,116**
Colorretal	165 (58,7)	24 (51,1)	
Pâncreas	47 (16,7)	8 (17,0)	
Estômago	44 (15,7)	7 (14,9)	
Esôfago	11 (3,9)	1 (2,1)	
Junção Esofagogastrica	7 (2,5)	3 (6,4)	
Vias Biliares	6 (2,1)	3 (6,4)	

Tabela 6 – Comparação de pacientes com e sem DHC (cont.)

Variáveis	Sem DHC pós-QT (n=281)	Com DHC pós-QT (n=47)	Valor de p
Intestino Delgado	0	1 (2,1)	
Apêndice Cecal	1 (0,4)	0	
Metástase linfonodal	171 (60,9)	27 (57,4)	0,658**
Metástase à distância	92 (32,7)	22 (46,8)	0,061**
Estadiamento TNM	n (%)	n (%)	0,038**
I	18 (6,4)	6 (12,8)	
II	66 (23,5)	10 (21,3)	
III	105 (37,4)	9 (19,1)	
IV	92 (32,7)	22 (46,8)	
QT	n (%)		
5-Fluorouracil	206 (73,3)	42 (89,4)	0,018**
Irinotecano	129 (45,9)	31 (66,0)	0,011**
Oxaliplatina	237 (84,3)	44 (93,6)	0,093**
Capecitabina	123 (43,8)	17 (36,2)	0,329**
Outros QT	138 (49,1)	31 (66,0)	0,032**
Medicamentos protetores a SOS	n(%)	n(%)	
Bevacizumab	73 (26,0)	16 (34,0)	0,250**
AAS	16 (5,7)	4 (8,5)	0,506**
Número de QT	n(%)	n(%)	0,012**
1	32 (11,4)	2 (4,3)	
2	68 (24,2)	6 (12,8)	
3	90 (32,0)	12 (25,5)	
4	60 (21,4)	20 (42,6)	
5	31 (11,0)	7 (14,9)	
Número de QT M(IIQ)	3 (2-4)	4 (3-4)	0,002***
Número de Ciclos M(IIQ)	13 (8-27)	21 (12-37)	0,005***
Esquemas de QT	n(%)	n(%)	0,156**
FOLFIRINOX	119 (49,4)	30 (66,7)	
FOLFOX	75 (31,1)	11 (24,4)	
FOLFIRI	8 (3,3)	1 (2,2)	
CAPOX	39 (16,2)	3 (6,7)	
Óbito	105 (37,4)	20 (42,6)	0,498**

m=média; DP = Desvio Padrão; M=Mediana; IIQ =Intervalo inter-quartil; * Teste T independente; ** teste qui-quadrado; ***Teste Mann-whitney.

DHC=doença hepática crônica; QT=quimioterapia; DM=diabetes mellitus; AAS=ácido acetil salicílico; SOS=síndrome de obstrução sinusoidal; FOLFIRINOX= associação de 5-FU + irinotecano + oxaliplatina; FOLFOX= associação de 5-FU + oxaliplatina; FOLFIRI=associação de 5-FU + irinotecano; CAPOX=associação de capecitabina + oxaliplatina.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Entretanto, ao realizar a análise multivariada, apenas número de ciclos de QT foi independentemente associado ao desenvolvimento de DHC (Tabela 7).

Tabela 7 – Modelo de regressão Logística

Variáveis	Modelo de Entrada		Modelo Final	
	Odds Ratio IC 95%	Valor de p	Odds Ratio IC 95%	Valor de p
5-Fluorouracil	1,53 (0,44-5,34)	0,503	-	-
Irinotecano	0,68 (0,23-1,94)	0,474	-	-
Estadiamento TNM IV	0,52 (0,21-1,32)	0,144	-	-
Número de QT M(IIQ)	1,32 (0,82-2,13)	0,252	-	-
Número de Ciclos M(IIQ)	1,02 (0,99-1,05)	0,075	1,03 (1,01-1,05)	0,001

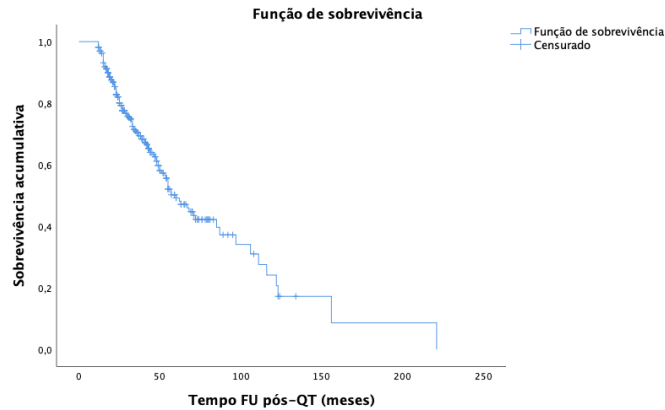
M=Mediana; IIQ =Intervalo inter-quartil; QT=quimioterápicos.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

125 dos 328 pacientes foram a óbito (38,1%), sendo 1 (0,3%) relacionado a DHC após o tratamento quimioterápico (complicações associadas à encefalopatia hepática) (Tabela 5).

Quando analisamos a curva de sobrevida global, a sobrevida da população do estudo foi de 81,1 meses, com IC 95% (66–96) (Gráfico 1).

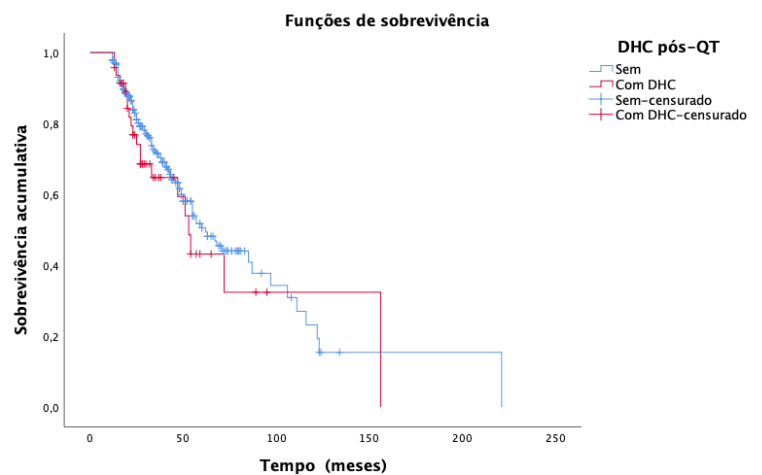
Gráfico 1 – Curva de sobrevida global da população do estudo



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Comparando a sobrevida entre quem desenvolveu DHC e quem não desenvolveu DHC pós-QT, os pacientes com DHC tiveram uma sobrevida menor, porém esta não foi estatisticamente significante. O tempo de sobrevida foi de 77,0 meses (IC 95%: 51–102) e 85,7 meses (IC 95%: 69–102), respectivamente, nos pacientes com e sem DHC ($p=0,385$) (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Curva de sobrevida da população comparando quem desenvolveu DHC com quem não desenvolveu



Fonte: Elaborada pela autora (2023).

6 DISCUSSÃO

Os achados desse estudo mostraram uma prevalência de 14,3% de DHC após uma mediana de 30 meses de tratamento quimioterápico em pacientes portadores de neoplasia do TGI. Apesar da relação bem estabelecida na literatura entre a exposição ao 5-FU, irinotecano e oxaliplatina com o CALI, não há dados na literatura de prevalência de evolução para DHC após exposição a estes agentes, sendo este o primeiro estudo sobre o tema⁽⁴⁾.

Com o aumento da sobrevida livre de doença nos pacientes oncológicos por uma melhor resposta terapêutica e, por conseguinte, o aumento da exposição aos quimioterápicos, o que se tem visto no cenário atual é cada vez mais o surgimento de sinais de HP em pacientes sem evidências de doença hepática prévia ao tratamento oncológico, por isso a importância desse trabalho.

Nessa casuística, o surgimento de DHC teve associação com a presença de doença oncológica avançada / estadiamento TNM IV, a exposição a um maior número de quimioterápicos utilizados (≥ 3), um maior número de ciclos de quimioterapia (≥ 21), assim como ao uso do 5-FU e do irinotecano.

Em relação à associação positiva com a presença de doença oncológica avançada / estadiamento TNM IV, à exposição a um maior número de quimioterápicos utilizados e a um maior número de ciclos de quimioterapia, trata-se de efeitos positivos esperados diante da exposição do fígado à metabolização de mais drogas e por mais tempo, com maior chance de evolução para o CALI e, conseqüentemente, de DHC.

Esse trabalho demonstrou surgimento de DHC em pacientes expostos ao 5-FU e irinotecano, provavelmente associado a CASH, dado esperado diante da associação bem descrita na literatura entre a exposição pelo 5-FU e o desenvolvimento de EH, e a exposição entre o irinotecano e CASH. Peppercorn et al.⁽³²⁾ demonstraram uma prevalência de 47% de EH entre os pacientes tratados com 5-FU. Vauthey et al.⁽³⁷⁾ demonstraram uma prevalência de 20% de CASH associada ao tratamento com irinotecano. Entretanto, nenhum estudo avaliou a prevalência de evolução para DHC nesses pacientes.

Apesar de diversos estudos demonstrarem uma associação positiva entre a exposição à oxaliplatina e o desenvolvimento de SOS, essa casuística não achou uma associação estatisticamente significativa entre a exposição à oxaliplatina e o desenvolvimento de DHC. Rubbia-Brandt et al.⁽⁷⁵⁾ demonstraram uma prevalência de 78% de SOS com o tratamento

com a oxaliplatina. Um dado importante a se levar em consideração em relação a esse aspecto é o fato da SOS, nos estágios iniciais da doença, poder apresentar-se de forma assintomática, sem achados clássicos de HP nos exames de imagem ou endoscópicos, ou até mesmo com exames radiológicos normais. Da mesma forma, pelo fato da SOS predispor a um quadro de HPNC, a EHT tende a ser normal, com valores de KPa bem abaixo do esperado para os pacientes com HP cirrótica (abaixo de 15KPa)⁽⁴³⁾⁽⁴⁵⁾. Diante disso, a ausência de achados radiológicos ou endoscópicos, assim como uma EHT normal, não afastam a possibilidade da presença de SOS na população deste estudo, o que pode, de alguma forma, estar subestimando a prevalência de DHC nesta população.

A prevalência de SLD, particularmente MASLD, na população mundial está em torno de 25–30%, e seu crescimento está intimamente relacionado ao aumento nas taxas de sobrepeso/obesidade, DM tipo 2 e síndrome metabólica⁽⁷⁾⁽³⁰⁾. A associação da EH e esteatohepatite com a evolução para DHC e HCC está bem documentada na literatura, com uma média de 5 anos para sua evolução⁽⁷⁶⁾. Apesar desta relação bem documentada e a presença de DM e sobrepeso/obesidade poderem influenciar no surgimento de DHC pós-quimioterapia, não houve associação significativa entre a presença dessas comorbidades e o surgimento de DHC neste trabalho.

Da mesma forma, apesar do efeito protetor ao desenvolvimento da SOS bem documentado na literatura com o uso bevacizumabe e AAS⁽⁷⁾⁽⁴³⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾, no atual estudo não foi encontrada essa associação protetora com o desenvolvimento de DHC, talvez pela baixa prevalência do uso dessas drogas neste estudo (27,1% em uso de bevacizumabe e 6,1% de AAS), assim como pelo fato de que, neste trabalho, o desfecho de DHC esteve associado não somente à SOS, como também ao CASH e não ter sido possível fazer a diferenciação histológica entre elas.

Uma limitação desse estudo foi o fato de não ter sido possível ter acesso aos exames laboratoriais dos pacientes, devido à grande taxa de *missing values* nos registros dos prontuários. Dessa forma não foi possível avaliar de forma mais objetiva os dados de função hepática.

Outra limitação foi o fato de se basear principalmente em achados de exames de imagem para detecção de alterações hepáticas associadas a DHC. Entretanto, diversos trabalhos têm demonstrado que os exames de imagem têm sido cada vez mais utilizados para diagnóstico de DHC, com uma boa acurácia, sensibilidade e especificidade. Em um estudo multicêntrico conduzido por Kudo et al.⁽⁶⁶⁾, a acurácia, sensibilidade e especificidade para a TC de abdômen

em diagnosticar DHC foi de 67–86%, 77–84% e 53–68%, respectivamente, e da RNM de abdômen foi de 68–70%, 68–87% e 54–69%, respectivamente⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁹⁾. No estudo atual, a maioria dos exames realizados foram TC e RNM de abdômen, demonstrando apresentar uma boa sensibilidade, com uma especificidade moderada, para o diagnóstico de DHC, o que poderia superestimar a prevalência de DHC nessa população. Vale ressaltar que um dos principais achados sugestivos de DHC encontrados nos exames de imagem nessa casuística foi a presença de contornos hepáticos lobulados, que é um dos sinais menos específicos de DHC nesta população de pacientes oncológicos, frequentemente submetidos a tratamentos locorregionais e cirúrgicos para metástases hepáticas, que podem alterar a morfologia e contornos do fígado. No entanto, alguns desses pacientes também apresentaram sinais de HP ou descompensação clínica, reforçando o fato de que pacientes com CALI podem evoluir para DHC.

A baixa taxa de adesão dos pacientes com critérios de inclusão à realização da EHT foi compreensível, uma vez que se trata de um perfil de pacientes oncológicos, com neoplasias avançadas, muitos em tratamento quimioterápico em curso e/ou em cuidados paliativos, o que torna menor a disponibilidade em comparecer para realização da EHT. A presença de pacientes com critérios de desfecho para DHC pós-QT com EHT ≤ 15 KPa levanta o questionamento se seria por uma baixa especificidade dos métodos de imagem para o diagnóstico de DHC, ou se os pacientes podem ter apresentado um quadro de DHC secundária à SOS pela oxaliplatina, por isso EHT normal.

Um outro dado importante a ser ressaltado é que a maioria dos estudos na literatura que avaliaram a presença de CALI, principalmente CASH pelo irinotecano e SOS pela oxaliplatina, foram baseados em resultados de histologia após ressecção de metástases hepáticas em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante. No trabalho atual, dispomos de histologia após ressecção de metástases hepáticas de apenas 31 pacientes, com somente 2 deles apresentando evidência de CASH ou SOS, tendo o desfecho de DHC sido baseado principalmente em alterações de exames de imagem e endoscópicos, não podendo, dessa forma, inferir qual droga foi a responsável pelo surgimento de DHC e qual dano hepático envolvido na etiologia (CASH ou SOS).

Contudo, é importante salientar que as alterações histológicas associadas ao CALI, particularmente SOS e, em menor grau, EH e CASH, foram relatadas em mais da metade dos pacientes tratados com regimes FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFORINOX⁽³¹⁾⁽³⁵⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁷⁹⁾. Em alguns estudos, foi demonstrado que esses achados podem persistir ou regredir após a descontinuação

da quimioterapia⁽³³⁾⁽⁸⁰⁾, e vários relatos observaram progressão de SOS para DHC e complicações relacionadas à HP, como ascite e sangramento por varizes esofagogástricas⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾. É, portanto, possível considerar que os sinais de DHC compensada e descompensada observados nos sobreviventes a longo prazo de neoplasias do TGI podem ser atribuídos ao CALI.

Outra limitação deste trabalho foi a perda de segmento relevante de pacientes na clínica no período do estudo (23,2%), o que não nos permitiu avaliar se houve surgimento de alterações sugestivas de DHC nesses ao longo do tempo, podendo, de alguma forma, ter subestimado os resultados aqui apresentados.

Apesar da prevalência considerável de DHC nos pacientes portadores de TGI tratados com quimioterápicos neste estudo, não houve um impacto na mortalidade global desses pacientes, com apenas um óbito associado a complicações pela DHC (encefalopatia hepática). Entretanto, foi observada uma prevalência considerável de descompensação dentre os pacientes que desenvolveram DHC (10,6%), principalmente com o desenvolvimento de ascite, sendo um deles também com encefalopatia hepática, o que aumenta a morbidade e diminui a qualidade de vida desses pacientes.

Vale ainda a pena enfatizar que, apesar das alterações radiológicas e/ou endoscópicas apresentadas pelos pacientes com desfecho positivo para DHC, não foi despertada essa possibilidade diagnóstica de forma precoce, a não ser após a presença de descompensação clínica do quadro hepático, seja por ascite e/ou encefalopatia hepática, o que mais uma vez enfatiza a importância desse trabalho e a necessidade de uma atenção especial aos pacientes expostos a essas drogas, para que se possa ter um diagnóstico precoce de DHC e instituir medidas de prevenção de suas complicações.

Por fim, por se tratar de um estudo observacional, não foi possível estabelecer associação de causa e efeito entre o tratamento quimioterápico empregado e o desenvolvimento de DHC por essas medicações nessa população.

7 CONCLUSÃO

No presente estudo foi constatada uma prevalência considerável de DHC após tratamento quimioterápico de pacientes portadores de neoplasias do TGI (de uma clínica especializada em tratamento oncológico de Salvador, Bahia). Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de DHC nessa população foram estágio clínico avançado (TNM IV) com metástases à distância, exposição a um maior número de ciclos e múltiplos agentes quimioterápicos, particularmente irinotecano e 5-FU. Nesse estudo não houve associação protetora entre o desenvolvimento de DHC pós-QT e a exposição ao bevacizumabe e AAS.

Apesar da prevalência razoável, o desenvolvimento de DHC não teve impacto adverso na sobrevida, sendo pouco relevante a mortalidade atribuída à doença hepática. Apesar disso, a morbidade associada ao desenvolvimento de DHC e HP, com surgimento de ascite, encefalopatia hepática e varizes de esôfago deve ser considerada.

Assim, os pacientes portadores de neoplasias do TGI submetidos ao tratamento quimioterápico, em especial com o 5-FU e o irinotecano, devem ter um olhar cuidadoso para o desenvolvimento de DHC, especialmente no rastreamento de complicações, ainda um grande desafio nos dias atuais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2022. 2022. 162 p. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
3. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233–54.
4. Gangi A, Lu SC. Chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1–9.
5. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, Fisher SG, Ridge JA, Horwitz EM, et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28(2):400–7.
6. Pereyra D, Rumpf B, Ammann M, Perrodin SF, Tamandl D, Haselmann C, et al. The Combination of APRI and ALBI Facilitates Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Liver Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019;26(3):791–9. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07125-6>
7. Schwarz RE, Berlin JD, Lenz HJ, Nordlinger B, Rubbia-Brandt L, Choti MA. Systemic cytotoxic and biological therapies of colorectal liver metastases: Expert consensus statement. *Hpb.* 2013;15(2):106–15.
8. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):278–86.
9. Khan AZ, Morris-Stiff G, Makuuchi M. Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(2):137–44.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.

11. Pinter M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: Implications on prognosis and management. *ESMO Open*. 2016;1(2):1–16.
12. Li B, Shao H, Gao L, Li H, Sheng H, Zhu L. Nano-drug co-delivery system of natural active ingredients and chemotherapy drugs for cancer treatment : a review. *Drug Deliv* [Internet]. 2022;29(1):2130–52. Available from: <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2094498>
13. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: Implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ* [Internet]. 2014;21(1):15–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2013.67>
14. Grigorian A, O'brien CB. Hepatotoxicity secondary to chemotherapy. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(2):95–102.
15. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol*. 2020;94(10):3381–407.
16. Low EXS, Zheng Q, Chan E, Lim SG. Drug induced liver injury: East versus West - A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):142–54.
17. CIOMS. CIOMS Working Group on drug-induced liver injury (DILI): Consensus report. Council for International Organizations of Medical Sciences. 2021. 1–176 p.
18. Fontana RJ, Liou I, Reuben A, Suzuki A, Fiel MI, Lee W, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology*. 2023;77(3):1036–65.
19. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61.
20. Ortega-Alonso A, Andrade RJ. Chronic liver injury induced by drugs and toxins. *J Dig Dis*. 2018;19(9):514–21.
21. Ulcickas Yood M, Bortolini M, Casso D, Beck JG, Oliveria SA, Wells KE, et al. Incidence of liver injury among cancer patients receiving chemotherapy in an integrated health system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2015 Apr;24(4):427–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3757>

22. Field KM, Michael M. Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1181–90.
23. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4287–99.
24. Maor Y, Malnick S. Liver Injury Induced by Anticancer Chemotherapy and Radiation Therapy. *Int J Hepatol*. 2013;2013:1–8.
25. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus J V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Reports* [Internet]. 2021;3(5):100322. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100322>
26. Liu X, Zhang J, Ming Y, Chen X, Zeng M, Mao Y. The aggravation of mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease accompanied with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(9):1152–9.
27. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* [Internet]. 2023;79(6):1542–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
28. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64(6):1388–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
29. Joshi M, Sodhi K, Pandey R, Singh J, Goyal S, Prasad S, et al. Cancer Chemotherapy and Hepatotoxicity: An Update. *Indo Am J Pharm Res* [Internet]. 2014;4(6):2976–84. Available from: <http://www.scopemed.org/?mno=166252>
30. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 77, *Hepatology*. 2023. 1797–1835 p.
31. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4983–90.

32. Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(11):2008–11.
33. Sørensen P, Edal AL, Madsen EL, Fenger C, Poulsen MR, Petersen OF. Reversible hepatic steatosis in patients treated with interferon alfa-2A and 5-fluorouracil. *Cancer*. 1995;75(10):2592–6.
34. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 1993;11(12):2386–90.
35. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery*. 2009;145(4):362–71.
36. Flick KF, Al-Temimi MH, Maatman TK, Sublette CM, Swensson JK, Nakeeb A, et al. Hepatic Steatosis After Neoadjuvant Chemotherapy for Pancreatic Cancer: Incidence and Implications for Outcomes After Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(9):2008–14.
37. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2065–72.
38. Cleary JM, Tanabe KT, Lauwers GY, Zhu AX. Hepatic Toxicities Associated with the Use of Preoperative Systemic Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Adenocarcinoma to the Liver. *Oncologist*. 2009;14(11):1095–105.
39. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg*. 2005;200(6):845–53.
40. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: Impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(7):860–8.
41. Sahajpal A, Vollmer CM, Dixon E, Chan EK, Wei A, Cattral MS, et al. Chemotherapy for colorectal cancer prior to liver resection for colorectal cancer hepatic metastases does

- not adversely affect peri-operative outcomes. *J Surg Oncol*. 2007;95(1):22–7.
42. Sharma A, Houshyar R, Bhosale P, Choi J II, Gulati R, Lall C. Chemotherapy induced liver abnormalities: an imaging perspective. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(3):317–26.
 43. Puente A, Fortea JI, Del Pozo C, Huelin P, Cagigal ML, Serrano M, et al. Porto-Sinusoidal Vascular Disease Associated to Oxaliplatin: An Entity to Think about It. *Cells*. 2019;8(12):1–10.
 44. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):1271–80.
 45. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(3):460–6.
 46. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JAC, Hubscher SG, Bramhall SR, et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(7):782–6.
 47. Kandutsch S, Klinger M, Hacker S, Wrba F, Gruenberger B, Gruenberger T. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2008;34(11):1231–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2008.01.001>
 48. Portal H, Colorrectal C. Hipertensão Portal não Cirrótica Associada à Oxaliplatina em Câncer Colorretal Noncirrhotic Portal Hypertension Associated with Oxaliplatin-based Chemotherapy for Colorectal Cancer. *57(1):57–61*.
 49. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617):1007–16.
 50. Welsh FKS, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer*. 2007;96(7):1037–42.
 51. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al.

- Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008;247(1):118–24.
52. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2009;249(3):420–5.
53. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1539–44.
54. Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, Kalbakis K, Christophylakis C, Kalykaki A, et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: A multicenter phase II study. *BMC Cancer.* 2007;7:1–7.
55. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013–9.
56. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer.* 2007;110(12):2761–7.
57. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, Bendell JC, Gan TJ, Hill SE, et al. Addition of Bevacizumab to Irinotecan- and Oxaliplatin-Based Preoperative Chemotherapy Regimens Does Not Increase Morbidity after Resection of Colorectal Liver Metastases. *J Am Coll Surg.* 2008;206(1):96–106.
58. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2009;35(5):515–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2008.12.013>
59. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, X Zhu A, et al.

- Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology*. 2010;56(4):430–9.
60. Lu Y, Lin Y, Huang X, Wu S, Wei J, Yang C. Oxaliplatin aggravates hepatic oxidative stress, inflammation and fibrosis in a non-alcoholic fatty liver disease mouse model. *Int J Mol Med*. 2019;43(6):2398–408.
 61. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):759–70.
 62. Liu Y Bin, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol*. 2022;28(41):5910–30.
 63. Gioia S, Nardelli S, Ridola L, Riggio O. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(12):1–8.
 64. Jalan R, D’Amico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2021;75:S14–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.018>
 65. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959–74.
 66. Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. *Intervirol*. 2008;51(SUPPL. 1):17–26.
 67. Brown JJ, Naylor, MJ YN. II. *Radiology*. 1997;202:1–16.
 68. Murakami T, Mochizuki K, Nakamura H. Imaging evaluation of the cirrhotic liver. *Semin Liver Dis*. 2001;21(2):213–24.
 69. Huber A, Ebner L, Heverhagen JT, Christe A. State-of-the-art imaging of liver fibrosis and cirrhosis: A comprehensive review of current applications and future perspectives. *Eur J Radiol Open*. 2015;2:90–100.
 70. Shrestha R, Thapa J, Yadav B, Thapa B, Paudel MS. Endoscopic Detection and Management of Esophagogastric Varices. *Cureus*. 2021;13(8).

71. Pallio S, Melita G, Shahini E, Vitello A, Sinagra E, Lattanzi B, et al. Diagnosis and Management of Esophagogastric Varices. *Diagnostics*. 2023;13(6).
72. Geng XX, Huang RG, Lin JM, Jiang N, Yang XX. Transient elastography in clinical detection of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22(4):294–303.
73. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Ohki T, Goto T, et al. Assessing liver tumor stiffness by transient elastography. *Hepatol Int*. 2007;1(3):394–7.
74. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18131–50.
75. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2004;15(3):460–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdh095>
76. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int*. 2018;38(November 2017):47–51.
77. Overman MJ, Ferrarotto R, Raghav K, George B, Qiao W, Machado KK, et al. The addition of bevacizumab to oxaliplatin-based chemotherapy: Impact upon hepatic sinusoidal injury and thrombocytopenia. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(8):888–94.
78. Tamandl D, Klinger M, Eipeldauer S, Herberger B, Kaczirek K, Gruenberger B, et al. Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):421–30.
79. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brézault C, Mallet V, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: Correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg*. 2010;251(3):454–60.
80. Vigano L, De Rosa G, Toso C, Andres A, Ferrero A, Roth A, et al. Reversibility of chemotherapy-related liver injury. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(1):84–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.031>

81. Slade JH, Alattar ML, Fogelman DR, Overman MJ, Agarwal A, Maru DM, et al. Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: Clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2009;8(4):225–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CCC.2009.n.038>
82. Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, Rahier J, Humblet Y, Machiels JP, et al. Nodular regenerative hyperplasia: A deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? *Liver Int*. 2007;27(7):938–43.
83. Ye J, Xie Y, Xu Y, Chen N, Tu Y. Case report: Oxaliplatin-induced idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a case report and literature review. *Front Med*. 2023;10(3).
84. Lawal TO, Farris AB, El-Rayes BF, Subramanian RM, Kim HS. Oxaliplatin-induced hepatoportal sclerosis, portal hypertension, and variceal bleeding successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(3):224–7.

APÊNDICE

FREQUENCY OF CHRONIC LIVER DISEASE DUE TO CHEMOTHERAPY-ASSOCIATED LIVER INJURY IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL TUMORS

Fernanda Sales Melo Mendes, M.D (0009-0005-1247-681X)^{1,2,3}

Gabriel Martins Nogueira, M.S. (0000-0002-8819-6874)¹

Beatriz de Almeida Cunha, M.S. (<https://orcid.org/0009-0005-4286-3183>)¹

Liana Codes, M.D.,Ph.D (<https://orcid.org/0000-0001-5178-8705>)^{1,2,3,4}

Vivianne Mello, M.D. (0000-0001-9651-5161)³

Anelisa Coutinho, M.D., (0000-0003-2988-0446)³

Paulo Lisboa Bittencourt, M.D.,Ph.D. (<https://orcid.org/0000-0003-0883-4870>)^{1,2,3}

¹Bahiana School of Medicine and Public Health, ² Unit of Gastroenterology and Hepatology, Portuguese Hospital, Salvador, Bahia, Brazil, ³AMO oncology clinic, Salvador, Bahia Brazil, ⁴Federal University of Bahia School of Medicine,

Potential Conflict of Interest: Nothing to report.

Financial Source: None.

Correspondence: Paulo Lisboa Bittencourt, M.D., Ph.D., Unit of Gastroenterology and Hepatology, Portuguese Hospital of Salvador, Bahia, Brazil, Rua Prof. Clementino Fraga, 220/1901, Salvador, Brazil 40170050. Telephone: +55 71 32033456; FAX: + 55 71 32033456; email: plbbr@uol.com.br

Abbreviations:

cACLD	Compensated advanced chronic liver disease
CALI	Chemotherapy associated liver injury
CAPOX	Regime containing capecitabine and oxaliplatin
CASH	Chemotherapy associated steatohepatitis
CLD	Chronic liver disease
CT	Computed tomography
ESLD	End-stage liver disease
FOLFIRINOX	Regime containing leucovorin, fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin
FOLFOX	Regime containing leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin
GI	Gastrointestinal
HCC	Hepatocellular carcinoma
HE	Hepatic-encephalopathy
LSM	Liver stiffness measures
MAFLD	Metabolic-associated fatty liver disease
MRI	Magnetic resonance imaging
PH	Portal hypertension
PSVD	Porto-sinusoidal vascular disease
PVT	Portal vein thrombosis
SD	Standard deviation
SOS	Sinusoidal obstructive syndrome
T2D	Type 2 diabetes
VFTE	Vibration-controlled transient elastography
5-FU	5-fluorouracil

Address reprint requests to Paulo Lisboa Bittencourt, M.D., Ph.D., Unit of Gastroenterology and Hepatology, Portuguese Hospital of Salvador, Bahia, Brazil, Rua Prof. Clementino Fraga, 220/1901, Salvador, Brazil 40170050. Telephone: ±55-71-32033456; FAX: ±55-71-32033456; email: plbbr@uol.com.br

ABSTRACT

Background: Chronic liver disease (CLD) either due to steatohepatitis or sinusoidal obstructive syndrome (SOS) has been increasingly reported in long-term survivors of gastrointestinal (GI) tumors treated with irinotecan and/or oxaliplatin-based chemotherapy. The cumulative prevalence of CLD in those patients, its major risk factors and liver-related outcomes remain largely unknown. **Aims:** To investigate the frequency and risk factors for CLD in long-term survivors of GI tumors treated with chemotherapy as well as to assess their liver-related outcomes. **Patient and Methods:** All patients with GI tumors older than 18 years admitted to AMO oncology clinic between 2017 and 2022 were retrospectively reviewed. Evaluation of CLD was carried out in all patients without prior evidence of CLD who survived more than 12 months after chemotherapy. The diagnosis of CLD was assumed in the presence of radiologic features of cirrhosis or portal hypertension (PH) by imaging, advanced fibrosis or cirrhosis by histology report after liver's metastasis resection, or esophagogastric varices at GI endoscopy. In addition, vibration-controlled transient elastography (VCTE) was offered to all patients irrespective of CLD diagnosis. **Results:** 328 patients (165 males, mean age: 64 ± 13 years) were studied. Most had colorectal cancer (58%) and grade III or IV (69,6%) tumors by TNM staging system. They were treated with 15,5 (8-28) cycles mainly with oxaliplatin (86%), 5-fluorouracil (5-FU) (76%), irinotecan (49%), capecitabine (43%). After a mean follow-up of 30,5 (21-49) months, CLD was observed in 47 (14,3%) subjects. Five patients developed decompensated cirrhosis due to ascites (n=5) and one of those with hepatic encephalopathy (n=1), but only one patient died due to end-stage liver disease (ESLD). No difference in survival was observed in patients without CLD when compared to their counterparts with CLD (85,7 [69-102] vs. 77,0 [51-102] months in those with CLD, $p=0.385$). The number of chemotherapeutic agents (4 [2-4] vs. 3 [3-4], $p=0,002$) and the number of chemotherapy cycles (21 [12-37] vs. 13 [8-27]) of those patients without CLD, $p=0,005$) employed, exposure to 5-FU (89% vs. 73% of those patients without CLD, $p=0,02$) and irinotecan (66% vs. 46% of those patients without CLD, $p=0,01$) were significantly correlated to development of CLD, but only number of chemotherapy cycles was independently associated with CLD on multivariate

analysis. **Conclusions:** Evidence of CLD was observed in a considerable number of patients treated with chemotherapy due to GI tumors. Few developed either decompensation or liver-related mortality. The number of chemotherapy cycles was independently associated with CLD. Screening for CLD should be recommended for long-term survivors of GI tumors, particularly those previously exposed to several cycles of chemotherapy.

Keywords: *chemotherapy-associated liver injury*, chronic liver disease, oxaliplatin; irinotecan; outcomes

Introduction

Chemotherapy-associated liver injury (CALI) is frequently reported in patients with advanced gastrointestinal (GI) cancer treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy.¹⁻⁶ It is worth mentioning that transient steatosis has been observed in up to a half of the subjects exposed to 5-fluorouracil (5-FU),^{7,8} but more severe chronic liver disease (CLD) namely sinusoidal obstructive syndrome (SOS) leading to porto-sinusoidal vascular disease (PSVD)⁹ and chemotherapy-associated steatohepatitis (CASH) has been reported in long-term survivors of GI tumors treated respectively with oxaliplatin and irinotecan.^{10,11} In this respect, portal hypertension (PH) due to PSVD leading to ascites and variceal bleeding has been reported in patients exposed to oxaliplatin.¹²⁻¹⁴ Those liver lesions are frequently observed in non-tumoral liver parenchyma of patients submitted to liver resection of colorectal metastasis after neoadjuvant chemotherapy.^{3,13} Some,^{15,16} but not all studies,¹⁷ reported an increased risk of liver failure after surgery in subjects with SOS, but there is few data regarding the frequency of CLD with or without PH ascribed to CASH or PSVD in long-term survivors with GI cancer treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy.

The purpose of the present study was to assess the prevalence and risk factors for the development of CLD in those patients as well as to evaluate its impact on patient survival.

Patients and Methods

All patients older than 18 years treated with chemotherapy for GI tumors at AMO oncology outpatient clinic from January 2017 to January 2022 were retrospectively reviewed. Clinical data obtained from electronic medical records at baseline included demographics data, date of

GI cancer diagnosis, tumor type and staging according to TNM, comorbid diseases such as hepatitis B and C, CLD of any cause, type 2 diabetes (T2D) and obesity or overweight. All available histology, imaging and endoscopic reports at baseline were reviewed by one of the authors to evaluate any signs of CLD, hepatocellular carcinoma (HCC), portal vein thrombosis (PVT) and PH. Subjects submitted to chemotherapy for less than 12 months, with prior evidence of CLD with or without PH, or HCC were excluded from the study as well as those subjects who developed PVT either before or after chemotherapy.

Anti-cancer drugs used either alone or in standard combinations for first-, second- or third-line treatment of those patients included in the study were reckoned as well as the required number of cycles of chemotherapy. The use of aspirin and bevacizumab was also registered as both drugs were previously associated with protection from SOS after chemotherapy.^{3,18,19}

All medical records, as well as imaging and endoscopic examination results performed for follow-up care, were reviewed by one of the authors to investigate signs of PH or CLD after chemotherapy. Histological reports of surgical specimens obtained after liver resection, whenever available, were also reviewed to look for signs of CLD.

PH in ultrasound or cross-sectional imaging was elicited in the presence of varices or portal hypertensive gastropathy at endoscopy or dilated splenoportal axis, collaterals, portosystemic shunts, splenomegaly, and non-malignant ascites at imaging.²⁰⁻²²

CLD was assumed in the presence of either PH or an atrophic liver with irregular nodular contour and coarse echotexture with or without caudate hypertrophy on ultrasound or liver small size or surface nodularity, heterogeneous enhancement, caudate lobe enlargement, splenomegaly and ascites in cross-sectional imaging either computed tomography (CT) scans or magnetic resonance imaging (MRI).²⁰⁻²²

Irrespective of the presence of CLD with or without PH, all long-term survivors of GI tumors included in the study were invited to be submitted to vibration-controlled transient elastography (VCTE) to evaluate the presence of compensated advanced CLD (cACLD) according to Baveno VII guidelines.²³ After informed consent, VCTE was performed by one of the authors with proper expertise using Fibroscan® 502, Echosens (Paris, France) according to a standardized protocol, as previously described.²⁴ Briefly, all participants were placed in supine position with their right arm behind the head. Measurements were taken over the right hepatic lobe through an intercostal space using the M probe with transition to the XL probe whenever required. Only

cases with more than nine valid acquisitions were used. Unreliability of liver stiffness measures (LSM) was defined as IQR/Median >30% and technical failure was defined by the inability to obtain 10 valid measurements. As previously described,²³ LSM values above 15 kPa was considered as highly suggestive for cACLD.

Patients were followed until death or loss from follow-up. The primary endpoint was the development of CLD with or without PH. Secondary endpoints were decompensation from CLD, and death attributed to CLD.

The study was approved by the Ethics Committee in Research of the Bahiana School of Medicine and Public Health, Bahia (CAEE 52956621.2.0000.5544).

Statistical analysis

Dichotomous variables are presented in text and tables as numbers and percentages and were compared using the chi-square test or Fisher's test, when appropriate. Continuous variables are reported as mean and standard deviation (SD) or as median and interquartile range, respectively, whether the distribution was normal or skewed, using the Student T test or the Mann-Whitney U test when appropriate. A p value ≤ 0.05 was considered significant. Variables associated with development of CLD at univariate analysis were entered in multivariate logistic regression modeling using stepwise elimination. Kaplan-Meier curves were calculated to estimate overall survival and survival curves according to primary outcome were compared using the log-rank test. The software used for analysis was the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), version 14.0 for Windows.

Results

Six hundred and seven patients submitted to chemotherapy for treatment of GI tumors between January 2017 and January 2022 were evaluated. Two-hundred and seventy-nine subjects were excluded from the study due to ongoing chemotherapy for less than 12 months (n=194), prior evidence of CLD (n=22) or HCC (n=24) and diagnosis of PVT either before or after chemotherapy (n=29). (Figure 1). Baseline clinical features of the remaining 328 patients (165 males, mean age 63.9 ± 12.6 years) were depicted in Table 1. Most of them had advanced colorectal (57.6%), pancreatic (16,8%) and gastric (15.5%) cancer with either lymph node involvement (60.4%) or metastatic disease (34,8%). According to TNM classification, most patients had stage III or IV disease. T2D and obesity or overweight were disclosed in 23.8% and 38,1% of the patients, respectively.

The chemotherapeutic agents used as well as drug regimens and number of cycles were disclosed in table 2. Most patients used fluoropyrimidine-base chemotherapy with exposure to multiple drugs in regimens with leucovorin, 5-FU, irinotecan, and oxaliplatin (FOLFIRINOX) (45.4%), leucovorin, 5-FU and oxaliplatin (FOLFOX) (26,2%) and capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) (12,6%). The median number of cycles was 15,5 [8-28]. Exposure to bevacizumab and aspirin were recorded in 89 and 20 patients, respectively. Other drugs employed in those patients included paclitaxel (n=45), gencitabin (n=39), regorafenib (n=31), docetaxel (n=23), cetuximab (n=22), carboplatin (n=12), trifluridine/tipiracil (n=12), ramucirumab (n=11), pembrolizumab (n=9), cisplatin (n=7), nivolumab (n=7), vemurafenib (n=3), aflibercept (n=2), epirubicin (n=2) and one each for cyclophosphamide, durvalumab, mytomicin, raltitrexed and trastuzumab.

Four hundred and thirty-five imaging and endoscopy reports were available for review including MRI (n=151), CT (n=157), upper GI endoscopy (n=113) and ultrasound (n=14) examinations. Thirty-one histology results from pathological examination of nonneoplastic liver tissue obtained after resection of liver metastasis were also available for review. After a median follow-up of 30 [21-49] months, evidence of CLD and PH was encountered in 47 (14.3%) and 16 (4,9%) patients by imaging or endoscopy. Those findings were not registered in medical records as evidence of CLD. In addition, CLD was only diagnosed in those patients after appearance of esophageal varices at endoscopy or decompensation with clinically relevant ascites or hepatic encephalopathy (HE). All findings suggestive of CLD with or without PH were depicted in Table 3. Most of the patients had findings suggestive of CLD based on lobulated liver contour or caudate lobe hypertrophy, but signs of PH including splenomegaly (n=10), ascites (n=5), portosystemic collaterals (n=5) and esophageal varices (n=3) were depicted in 16 patients. None of those patients with ascites had radiological evidence of peritoneal carcinomatosis. All had lobulated liver contours, three had concurrent splenomegaly and one exhibited portosystemic collaterals at ultrasound and varices at endoscopy.

Comparison of baseline clinical features and treatment options, according to the development of CLD, revealed that advanced disease according to TNM staging, exposure to 5-FU, irinotecan and other drugs and the number of agents and chemotherapeutic cycles employed were significantly associated with occurrence of CLD on follow-up care (Table 4), but only the number of chemotherapeutic cycles was independently associated with CLD occurrence after multivariate analysis (Table 5). The use of bevacizumab or aspirin was not inversely correlated

with CLD development (Table 5). Likewise, obesity and overweight or T2D were not overrepresented in subjects with imaging or endoscopic findings of CLD.

Median survival of the whole cohort was 81.1 months and the occurrence of CLD was not shown to impact patient survival (Figure 2). Decompensated CLD due to ascites (n=5) and hepatic encephalopathy (n=1) was observed in 5 (10,6%) out of those 47 patients with CLD. One-hundred and twenty-five patients (38.1%) died, but only one due to end-stage liver disease (ESLD).

Seventy six (23,2%) patients have lost follow-up at the clinic, unable to assess progression or not to CLD. Only 17 patients agreed to undergo VCTE. Two of them had CLD expressed by lobulated liver contours. None had LSM values > 15 kPa. The mean LSM values obtained were 5.6+1.5 kPa.

Discussion

This report has demonstrated the occurrence of signs of CLD at imaging in 14,3% of the long-term survivors of advanced GI cancers treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy after a median follow up of 30 months. One third had evidence for PH and 10.6% of them had decompensation of CLD. One further patient died due to ESLD. In this study, development of CLD was associated with TNM staging IV, exposure to 5-FU and irinotecan but not to oxaliplatin, the number of chemotherapeutic agents and number of cycles employed, but only the number of cycles was independently associated with CLD occurrence. This data suggest that chemotherapy treatment burden may influence the development of CLD.

To our knowledge, this study was the first to assess the prevalence of CLD in patients submitted to chemotherapy for GI cancers. It is worth mentioning that diagnosis of CLD and PH in this study was based on imaging or endoscopy. None of those patients had diagnosis of CLD prior to chemotherapy but only two subjects had histological evidence of either CASH or SOS on non-tumoral liver tissue after liver resection for colorectal metastasis. However, it is important to point out, that those lesions, particularly SOS and to a lesser extent steatosis and CASH, have been reported in more than half of the patients treated with FOLFOX, FOLFIRI or FOLFORINOX regimens.^{3,25-27} In some studies, they were shown either to persist or regress after discontinuation of chemotherapy,^{28,29} but several reports have observed progression of SOS to CLD and PH-related complications such as ascites and variceal bleeding.^{12-14,30} It is therefore possible to speculate that those signs of compensated and decompensated CLD seen in those long-term survivors of GI cancers may be attributed to CALI. Steatosis and CASH in

5-FU and irinotecan-treated patients were shown to be higher in those patients with obesity and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) prior to chemotherapy.^{3,31,32} On the contrary, bevacizumab and aspirin use were shown to protect from oxaliplatin-induced sinusoidal injury.^{3,18,19,26,33-35} In the present study, no effect of MAFLD risk factors at baseline, such as obesity or overweight or T2D, were shown to influence CLD development as well as bevacizumab or aspirin use during chemotherapy. This may be due to the fact that the underlying cause of CALI, either CASH or SOS, in those patients with signs suggestive of CLD was not investigated in the present study.

It is also noteworthy that despite the presence of imaging, endoscopic and histological signs of progressive liver disease, none of the patients had diagnosis of CLD before decompensation. Therefore, no preventive measures to improve liver-related outcomes in those patients were taken into consideration by their attending physician. Development of CLD had no impact on survival, but liver-related morbidity was indeed higher in those patients who had disease decompensation.

This study has several limitations due to its retrospective design, number of patients lost to follow up, lack of histological data in most patients and the reliance on imaging and endoscopy to evaluate signs suggestive of CLD. It is worth stressing that the accuracy of ultrasound, CT scan and MRI for the diagnosis of cirrhosis was shown to vary in the literature from 64%-79%, 67-86%, 68%-70%, respectively.²⁰⁻²² One of the main findings suggestive of CLD encountered in the present study was lobulated liver contour which is one of the least specific signs of CLD on imaging in this population of patients frequently submitted to locoregional and surgical treatments for liver metastasis which may alter liver morphology and contour. However, quite a few patients developed PH or decompensation, highlighting the fact that some of those patients with CALI may progress to ESLD.

In summary, a considerable number of long-term survivors of GI cancers treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy may have CLD induced by CALI. In those patients, CALI may lead to complications of PH and non-cancer deaths attributable to ESLD. Diagnosis of CLD with or without PH may be required in those patients for proper management of concurrent liver diseases in those subjects.

References

- 1) White MA, Fong Y, Singh G. Chemotherapy-Associated Hepatotoxicities. *Surg Clin North Am.* 2016 Apr;96(2):207-17.
- 2) Gangi A, Lu SC. Chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1–9.
- 3) Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, Nordlinger B. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery.* 2009 Apr;145(4):362-71.
- 4) Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):278–86.
- 5) Kandutsch S, Klinger M, Hacker S, Wrba F, Gruenberger B, Gruenberger T. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver
- 6) Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4287–99.
- 7) Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2007 Mar;94(3):274-86.
- 8) Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1998;77(11):2008–11.
- 9) Puente A, Fortea JI, Del Pozo C, Huelin P, Cagigal ML, Serrano M, et al. Porto-Sinusoidal Vascular Disease Associated to Oxaliplatin: An Entity to Think about It. *Cells.* 2019;8(12):1–10.
- 10) Cleary JM, Tanabe KT, Lauwers GY, Zhu AX. Hepatic Toxicities Associated with the Use of Preoperative Systemic Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Adenocarcinoma to the Liver. *Oncologist.* 2009;14(11):1095–105.
- 11) Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2020 Nov-Dec;19(6):597-601. doi: 10.1016/j.aohep.2019.11.012. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32061473.
- 12) Slade JH, Alattar ML, Fogelman DR, Overman MJ, Agarwal A, Maru DM, Coulson RL, Charnsangavej C, Vauthey JN, Wolff RA, Kopetz S. Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury. *Clin Colorectal*

- Cancer. 2009 Oct;8(4):225-30. doi: 10.3816/CCC.2009.n.038. PMID: 19822514.
- 13) Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, Rahier J, Humblet Y, Machiels JP, Ceratti A, Canon JL, Gigot JF. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? *Liver Int.* 2007 Sep;27(7):938-43. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01511.x. PMID: 17696932.
 - 14) Ye J, Xie Y, Xu Y, Chen N, Tu Y. Case report: Oxaliplatin-induced idiopathic noncirrhotic portal hypertension: a case report and literature review. *Front Med (Lausanne).* 2023 Nov 28;10:1285064. doi: 10.3389/fmed.2023.1285064. PMID: 38089870; PMCID: PMC10713788.
 - 15) Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008;247(1):118–24.
 - 16) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2065–72.
 - 17) Khan AZ, Morris-Stiff G, Makuuchi M. Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(2):137–44.
 - 18) Hubert C, Sempoux C, Humblet Y, van den Eynde M, Zech F, Leclercq I, Gigot JF. Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) related to chemotherapy for colorectal liver metastases: factors predictive of severe SOS lesions and protective effect of bevacizumab. *HPB (Oxford).* 2013 Nov;15(11):858-64. doi: 10.1111/hpb.12047. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23458554; PMCID: PMC4503283.
 - 19) Overman MJ, Ferrarotto R, Raghav K, George B, Qiao W, Machado KK, et al. The addition of bevacizumab to oxaliplatin-based chemotherapy: Impact upon hepatic sinusoidal injury and thrombocytopenia. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(8):888–94.
 - 20) Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. *Intervirol.* 2008;51(SUPPL. 1):17–26.
 - 21) Brown JJ, Naylor, MJYN, Yaga N. Imaging of Hepatic Cirrhosis. *Radiology.* 1997;202:1–16.
 - 22) Huber A, Ebner L, Heverhagen JT, Christe A. State-of-the-art imaging of liver fibrosis and cirrhosis: A comprehensive review of current applications and future perspectives. *Eur J Radiol Open.* 2015;2:90–100.

- 23) de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol.* 2022 Apr 14;: PMID: 35120736.
- 24) Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Dasarathy S, Abdelmalek M, Doo E. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):134-44.
- 25) Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4983–90.
- 26) Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, X Zhu A, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology.* 2010;56(4):430–9.
- 27) Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brézault C, Mallet V, Goldwasser F, Scatton O. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg.* 2010 Mar;251(3):454-60. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c79403. PMID: 20160638.
- 28) Sørensen P, Edal AL, Madsen EL, Fenger C, Poulsen MR, Petersen OF. Reversible hepatic steatosis in patients treated with interferon alfa-2A and 5-fluorouracil. *Cancer.* 1995;75(10):2592–6.
- 29) Vigano L, De Rosa G, Toso C, Andres A, Ferrero A, Roth A, Sperti E, Majno P, Rubbia-Brandt L. Reversibility of chemotherapy-related liver injury. *J Hepatol.* 2017;67(1):84-91. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.031. Epub 2017 Mar 9. PMID:28284915.
- 30) Lawal TO, Farris AB, El-Rayes BF, Subramanian RM, Kim HS. Oxaliplatin-induced hepatoportal sclerosis, portal hypertension, and variceal bleeding successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Colorectal Cancer.* 2012 Sep;11(3):224-7. doi: 10.1016/j.clcc.2012.02.002. Epub 2012 Apr 25. PMID: 22537609.
- 31) Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):845–53.
- 32) Flick KF, Al-Temimi MH, Maatman TK, Sublette CM, Swensson JK, Nakeeb A, et al.

Hepatic Steatosis After Neoadjuvant Chemotherapy for Pancreatic Cancer: Incidence and Implications for Outcomes After Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(9):2008–14.

33) Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol [Internet].* 2009;35(5):515–20.

34) Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer.* 2007;110(12):2761–7.

35) Volk AM, Fritzmann J, Reissfelder C, Weber GF, Weitz J, Rahbari NN. Impact of Bevacizumab on parenchymal damage and functional recovery of the liver in patients with colorectal liver metastases. *BMC Cancer.* 2016 Feb 10;16:84. doi: 10.1186/s12885-016-2095-6. PMID: 26864935; PMCID: PMC4750178.

Table 1: Demographics and baseline clinical features of the patients

Variables	
Age at diagnosis (years) (m±SD)	63,9 ±12,6
Male sex n (%)	165 (50,3)
Type of GI cancer	n (%)
Colorectal	189 (57,6)
Pancreatic	55 (16,8)
Gastric	51 (15,5)
Esophageal	12 (3,7)
Gastroesophageal junction	10 (3,0)
Biliary	9 (2,7)
Small Bowel	1 (0,3)
Appendix	1 (0,3)
Lymph node involvement	198 (60,4)
Metastatic disease	114 (34,8)
TNM classification	n (%)
I	24 (7,3)
II	76 (23,2)
III	114 (34,8)
IV	114 (34,8)
Comorbidity	n (%)
Type 2 diabetes	78 (23,8)
Overweight or Obesity (BMI ≥ 25)	125 (38,1)

m=mean; SD=standard deviation; BMI=body mass index

Table 2: Chemotherapeutic agents and drug regimens used in those patients included in the study

Variables	(n=328)
Exposure to chemotherapeutic agents	n (%)
5-Fluorouracil	248 (75,6)
Irinotecan	160 (48,8)
Oxaliplatin	281 (85,7)
Capecitabin	140 (42,7)
Other drugs	169 (51,5)
Number of drugs	n (%)
One	34 (10,4)
Two	74 (22,6)
Three	102 (31,1)
Four	80 (24,4)
Five	38 (11,6)
Number of cycles M(IQR)	15,5 [8-28]
Chemotherapeutic regimens	n (%)
FOLFIRINOX	149 (45,4)
FOLFOX	86 (26,2)
FOLFIRI	9 (2,7)
CAPOX	42 (12,8)
None of the above	42 (12,8)
Exposure to Bevacizumab	89 (27,1)
Exposure to aspirin	20 (6,1)

M=median; IQR= interquartile range; FOLFIRINOX= association between leucovorin, 5-fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin; FOLFOX= association between leucovorin, 5-fluorouracil and oxaliplatin; FOLFIRI= association between leucovorin, 5-fluorouracil and irinotecan; CAPOX= association between capecitabine and oxaliplatin.

Table 3: Imaging and endoscopic features compatible with CLD with and without PH in patients with GI tumors treated with chemotherapy

Findings	n=328
Imaging	n (%)
Irregular liver contour	41 (12,5)
Splenomegaly	10 (3,0)
Ascites	5 (1,5)
Collaterals	5 (1,5)
Caudate lobe hypertrophy	4 (1,2)
Endoscopy	n (%)
Esophageal varices	3 (0,9)
Histology	1 (3,2)
Steatohepatitis with advanced fibrosis	1 (3,2)
Nodular regenerative hyperplasia	1 (3,2)
Evidence for CLD	47 (14,3%)
Evidence for PH	16 (4,9%)

CLD= chronic liver disease; PH= portal hypertension

Table 4: Clinical Features and Outcomes of Patients with Gastrointestinal Tumors according to the occurrence of CLD

Variables	Without CLD (n=281)	With CLD (n=47)	p value
Age (years) (m±SD)	63,5 ±12,6	66,3 ±12,4	0,158*
Male sex	136 (48,4)	29 (61,7)	0,091**
Type of GI cancer	n (%)	n (%)	0,116**
Colorectal	165 (58,7)	24 (51,1)	
Pancreatic	47 (16,7)	8 (17,0)	
Gastric	44 (15,7)	7 (14,9)	
Esophageal	11 (3,9)	1 (2,1)	
Gastroesophageal junction	7 (2,5)	3 (6,4)	
Biliary	6 (2,1)	3 (6,4)	
Small Bowel	0	1 (2,1)	
Appendix	1 (0,4)	0	
Lymph node involvement	171 (60,9)	27 (57,4)	0,658**
Metastatic disease	92 (32,7)	22 (46,8)	0,061**
TNM staging	n (%)	n (%)	0,038**
I	18 (6,4)	6 (12,8)	
II	66 (23,5)	10 (21,3)	
III	105 (37,4)	9 (19,1)	
IV	92 (32,7)	22 (46,8)	
Comorbidities	n (%)	n (%)	
Type 2 diabetes	69 (24,6)	9 (19,1)	0,420**
Overweight or obesity	102 (36,3)	23 (48,9)	0,099**
Exposure to chemotherapeutic agents	n (%)	n (%)	
5-Fluorouracil	206 (73,3)	42 (89,4)	0,018**
Irinotecan	129 (45,9)	31 (66,0)	0,011**
Oxaliplatin	237 (84,3)	44 (93,6)	0,093**
Capecitabine	123 (43,8)	17 (36,2)	0,329**
Others	138 (49,1)	31 (66,0)	0,032**
Number of drugs	n (%)	n (%)	0,012**
One	32 (11,4)	2 (4,3)	
Two	68 (24,2)	6 (12,8)	
Three	90 (32,0)	12 (25,5)	
Four	60 (21,4)	20 (42,6)	
Five	31 (11,0)	7 (14,9)	
Number of drugs M(IQR)	3 (2-4)	4 (3-4)	0,002***
Number of cycles M(IQR)	13 (8-27)	21 (12-37)	0,005***
Chemotherapeutic regimens	n (%)	n (%)	0,156**
FOLFIRINOX	119 (49,4)	30 (66,7)	
FOLFOX	75 (31,1)	11 (24,4)	
FOLFIRI	8 (3,3)	1 (2,2)	
CAPOX	39 (16,2)	3 (6,7)	
Exposure to Bevacizumab	73 (26,0)	16 (34,0)	0,250**
Exposure to aspirin	16 (5,7)	4 (8,5)	0,506**
Follow-up M(IQR)	31 (21-49)	27 (20-47)	0,547***
Death	105 (37,4)	20 (42,6)	0,498**

m=mean; SD=standard deviation; M=median; IQR= interquartile range; FOLFIRINOX= association between leucovorin, 5-fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin; FOLFOX= association between leucovorin, 5-fluorouracil and oxaliplatin; FOLFIRI= association between leucovorin, 5-fluorouracil and irinotecan; CAPOX= association between capecitabine and oxaliplatin.

* Student T test; ** Chi-square test, *** Mann-Whitney U test

Table 5: Risk factors for occurrence of CLD after chemotherapy of GI cancer on multivariate analysis

Variáveis	OR IC 95%	Valor de p	Odds Ratio IC 95%	Valor de p
5-Fluorouracil	1,53 (0,44-5,34)	0,503	-	-
Irinotecan	0,68 (0,23-1,94)	0,474	-	-
TNM staging	0,52 (0,21-1,32)	0,144	-	-
Number of drugs*	1,32 (0,82-2,13)	0,252	-	-
Number of cycles*	1,02 (0,99-1,05)	0,075	1,03 (1,01-1,05)	0,001

* M(IQR)

Figure 1: Flowchart of patients evaluated for inclusion in the study

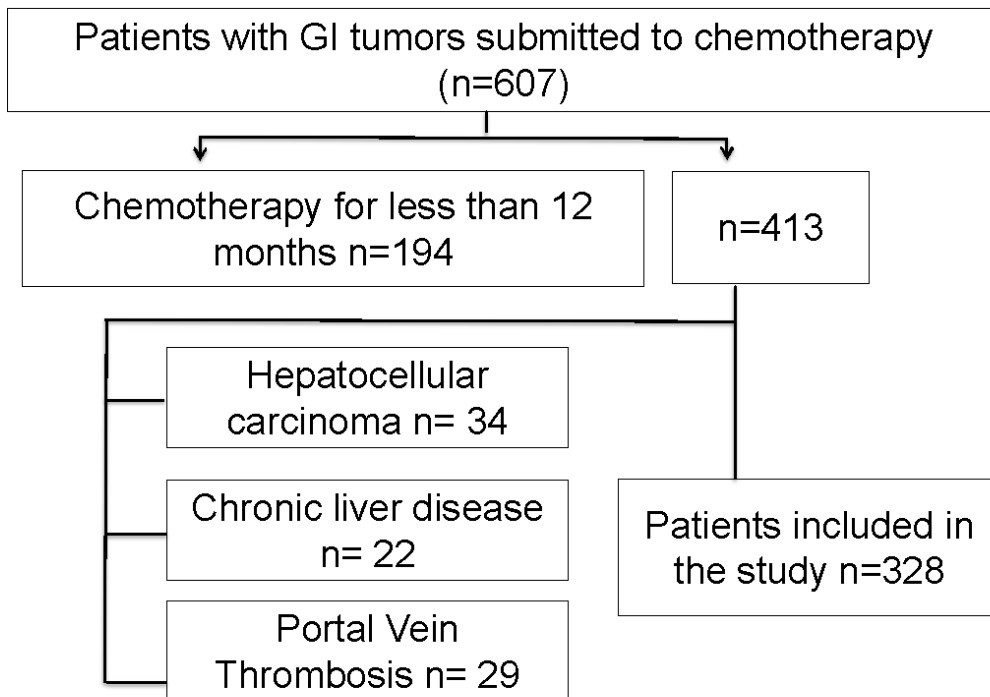
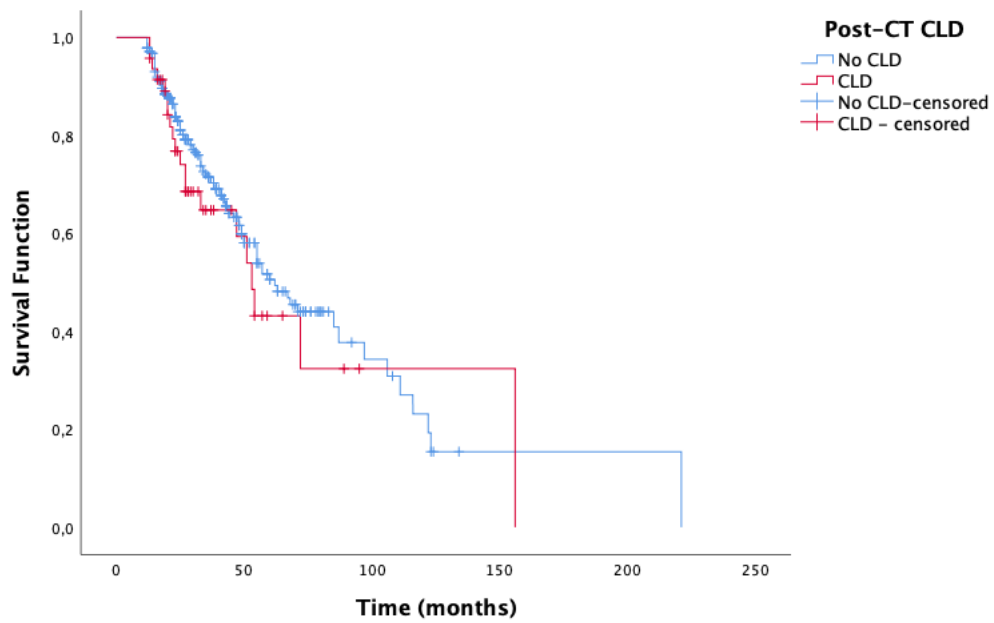
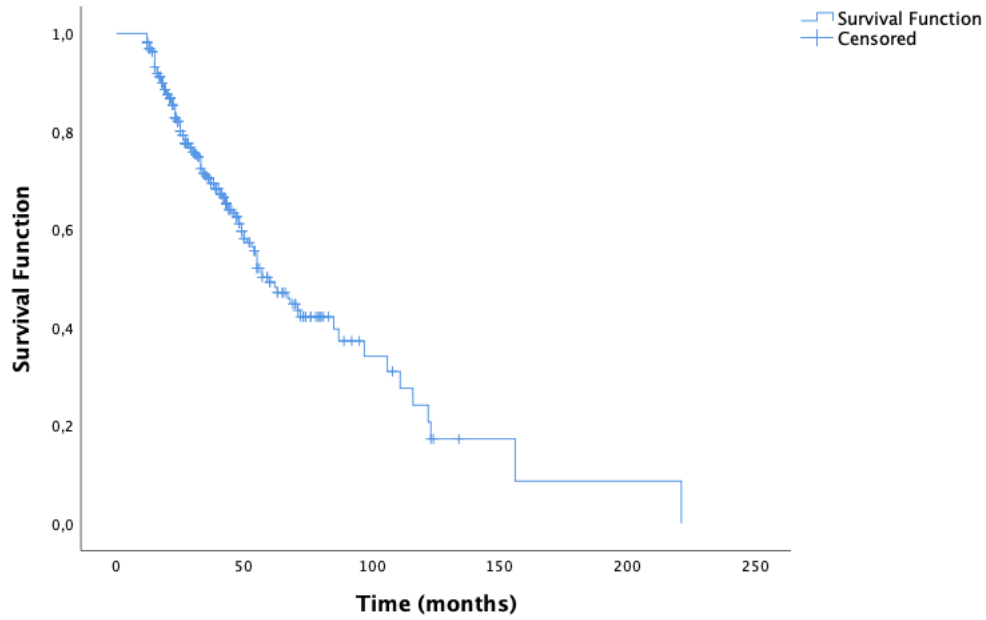


Figure 2: a) Overall survival and b) survival according to the occurrence of CLD in patients submitted to chemotherapy due to GI tumors



ANEXOS

ANEXO A – FICHA PADRÃO DE COLETA DE DADOS

HEPATOPATIA CRÔNICA PÓS-QUIMIOTERAPIA DO TGI

Page 1

Por favor, preencha a pesquisa abaixo.

Obrigado!

VARIÁVEIS DE IDENTIFICAÇÃO

Numero do prontuario

Nome completo do paciente

Idade

Data de nascimento

Genero

- Masculino
 Feminino

CRITÉRIOS INCLUSÃO / EXCLUSÃO

- 1 Critério de Exclusão Sim
 Não

Motivo da Exclusão

- Não tem critério de exclusão
 Doença Hepática crônica prévia ao tratamento
 CHC
 Trombose de veia porta
 Menos de 12 meses da QT

ANTECEDENTES MÉDICOS

História de DM1 / DM2

- Sim
 Não

Obesidade (IMC >= 25)

- Sim
 Não

DADOS DA NEOPLASIA

Sítio primário de neoplasia

- Esôfago
 Junção esofagogástrica
 Estômago
 Vias biliares
 Pâncreas
 Colorretal
 Intestino delgado
 Apêndice cecal

Metástase linfonodal (N)

- Sim
 Não

Metástase à distância (M)	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
TNM	_____
Data do Diagnóstico	_____
Tempo de Diagnóstico	<input type="radio"/> > 10 anos <input type="radio"/> 5-10 anos <input type="radio"/> 1-5 anos <input type="radio"/> 6 meses - 1 ano

ASPECTOS DO REGIME QUIMIOTERÁPICO

Quimioterápicos utilizados	<input type="checkbox"/> 5-Fluouracil <input type="checkbox"/> Irinotecano <input type="checkbox"/> Oxaliplatina <input type="checkbox"/> Capecitabina <input type="checkbox"/> Outros
Se outra QT, qual?	_____
Número de ciclos	_____
Uso de bevacizumab?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Uso de AAS?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não

ANÁLISE DO DESFECHO

Exame de imagem após QT	<input type="checkbox"/> USG de abdome <input type="checkbox"/> USG de abdome com Doppler <input type="checkbox"/> TC de abdome <input type="checkbox"/> RNM de abdome <input type="checkbox"/> Não tem
Data do exame de imagem	_____
Achados radiológicos de hepatopatia	<input type="checkbox"/> Nenhum <input type="checkbox"/> Ascite <input type="checkbox"/> Esplenomegalia <input type="checkbox"/> Circulação Colateral <input type="checkbox"/> Contorno hepático lobulado <input type="checkbox"/> Atrofia / Hipertrofia do caudado
Varizes de esôfago na EDA?	<input type="radio"/> Não realizada <input type="radio"/> Ausência de VE <input type="radio"/> Presença de VE

Data da EDA	_____
Elastografia hepática	<input type="radio"/> Não Realizada <input type="radio"/> Fibroscan <input type="radio"/> Elastografia por RNM de abdome <input type="radio"/> Elastografia por Shear Wave (USG)
Data da elastografia hepática	_____
KPa da elastografia hepática	<input type="radio"/> Não realizada <input type="radio"/> > 15 KPa <input type="radio"/> < 15 KPa
Metavir correspondente da elastografia	<input type="radio"/> Não tem elastografia <input type="radio"/> METAVIR F0 <input type="radio"/> METAVIR F1 <input type="radio"/> METAVIR F2 <input type="radio"/> METAVIR F3 <input type="radio"/> METAVIR F4
Histopatologia após QT	<input type="radio"/> Esteatose hepática <input type="radio"/> Esteato-hepatite <input type="radio"/> Síndrome veno-oclusiva <input type="radio"/> Não realizada <input type="radio"/> Alterações regenerativas / normal <input type="radio"/> Hiperplasia nodular regenerativa
Data da histologia	_____
Grau de Fibrose / METAVIR	<input type="radio"/> Não tem histologia <input type="radio"/> METAVIR F0 <input type="radio"/> METAVIR F1 <input type="radio"/> METAVIR F2 <input type="radio"/> METAVIR F3 <input type="radio"/> METAVIR F4
DESFECHO	
Último Follow up	<input type="radio"/> Óbito <input type="radio"/> Perda de seguimento <input type="radio"/> Em seguimento
Data do último Follow up	_____
Óbito	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
Data do óbito	_____
Óbito associado a Hepatopatia crônica pós-QT	<input type="radio"/> Não foi a óbito <input type="radio"/> Óbito não associado a hepatopatia pós-QT <input type="radio"/> Óbito associado a hepatopatia pós-QT

Doença Hepática Crônica Avançada pós-QT?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
SHP pós-QT?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Cirrótica <input type="radio"/> Não Cirrótica
Data do Diagnóstico	<hr/>

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de doença hepática crônica avançada após tratamento quimioterápico de neoplasias metastáticas do trato gastrointestinal

Pesquisador: paulo lisboa bittencourt

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52956621.2.0000.5544

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.168.417

Apresentação do Projeto:

A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando nos últimos tempos, e as neoplasias do trato gastrointestinal ocupam um espaço importante nesse cenário. Grande parte dessas neoplasias se apresentam de forma metastática, necessitando de terapia sistêmica para seu tratamento. Com o aumento do uso da quimioterapia sistêmica, as toxicidades hepáticas que promovem doença hepática crônica avançada induzida por essas drogas têm sido cada vez mais descritas.

Dentre os quimioterápicos disponíveis para o tratamento das neoplasias metastáticas do trato gastrointestinal, o 5-

fluorouracil, irinotecano, oxaliplatina e capecitabina, isoladamente ou em esquemas combinados entre si, são as drogas mais utilizadas atualmente.

Apesar do grande benefício no tratamento oncológico dessas drogas, os danos hepáticos a longo prazo têm sido cada vez mais relatados, e com eles as complicações associadas à doença hepática crônica avançada e a síndrome de HP e este estudo se propõe a descrever esta prevalência.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
Bairro: BROTAS **CEP:** 40.285-001
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)2101-1921 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.168.417

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto do tratamento das neoplasias do trato gastrointestinal metastáticas com quimioterápicos em relação ao desenvolvimento de doença hepática crônica avançada e suas complicações

Objetivo Secundário:

- Descrever a prevalência de doença hepática crônica avançada em portadores de neoplasia do trato gastrointestinal metastática tratados com quimioterápicos
- Identificar os fatores de riscos para o desenvolvimento das doenças hepáticas crônicas avançadas
- Analisar estratégias para prevenção das mesmas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos: Pesquisas de dados pessoais sempre apresentam riscos. Neste trabalho, os riscos oferecidos aos participantes dizem respeito à possibilidade de exposição, ou seja, manutenção do anonimato, confidencialidade dos dados dos respondentes. Para evitar o risco de quebra de sigilo, não existe lacunas para identificação na ficha padrão de coleta de dados. O material coletado eletrônico será armazenado em banco de dados geral, salvo em HD Externo usado apenas para esse objetivo. Para minimizar os riscos causados pela eventual mobilização emocional, será disponibilizado, para aqueles participantes que reportarem desconforto, um acolhimento realizado pela pesquisadora e, caso necessário, atendimento psicológico pela equipe de psicologia responsável pelos pacientes do ambulatório de Oncologia da Clínica de Assistência Multidisciplinar em Oncologia (AMO). Para minimizar eventual desconforto durante o exame físico, será garantida a privacidade do (a) paciente e explicado todos os passos ao mesmo.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.168.417

Permanecendo o desconforto, o exame físico será interrompido sem qualquer penalidade. Quanto aos exames laboratoriais e de imagem que serão realizados, os mesmos já fazem parte do protocolo de acompanhamento clínico desses pacientes. Mesmo assim, para não expor o (a) paciente a outra coleta de sangue, aproveitaremos o mesmo momento de uma coleta de exames da rotina da equipe assistente. No caso da realização do exame de Fibroscan, quando necessário o mesmo será realizado no mesmo dia da avaliação clínica, evitando novo deslocamento do participante.

Benefícios : foram previstos benefícios indiretos como contribuição científica para este tema, como também o benefício direto de detecção de disfunção hepática e o encaminhamento a especialista para tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Desenho do estudo: Estudo observacional, descritivo, de corte transversal
 - Seleção dos participantes: Amostra de conveniência com os pacientes portadores de neoplasias do trato gastrointestinal metastáticas tratados com quimioterápicos na Clínica de Assistência Multidisciplinar em oncologia (AMO), em Salvador, Bahia. Os pacientes serão selecionados por revisão de prontuário. Serão recrutados através de contato telefônico.
 - Critério de Inclusão:
 - Pacientes acima de 18 anos de idade
 - Pacientes de ambos os sexos
 - Pacientes portadores de neoplasias do trato gastrointestinal metastáticas submetidos ao tratamento com quimioterápicos há pelo menos 12 meses.
- Esse período de 12 meses foi estabelecido com base na literatura médica da necessidade de um tempo

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
Bairro: BROTAS **CEP:** 40.285-001
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)2101-1921 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.168.417

prolongado, que varia de meses a anos,
para o desenvolvimento de doença hepática crônica avançada.

-Critério de Exclusão:

Pacientes com diagnóstico de doença hepática crônica previamente ao tratamento

Portadores de neoplasia primária do fígado, uma vez que essa patologia ocorre principalmente em portadores de doença hepática crônica

Pacientes com diagnóstico de trombose de veia porta

Pacientes que não concordarem em participar do estudo ou não assinarem o Termo de Consentimento

Livre Esclarecido. - Coleta de dados através de anamnese e avaliação clínica (exame físico, laboratorial e de imagem pré-existentes na rotina do acompanhamento oncológico). Todos realizarão a elastografia hepática transitória

(Fibroscan) no próprio lócus da pesquisa como única intervenção que não faz parte da assistência habitual dos pacientes com câncer.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados :

Folha de rosto : sem instituição proponente

Carta de anuência: assinada pelo Diretor Médico da Clínica AMO

Projeto detalhado : anexado

TCLE : anexado, devidamente ajustado em relação à versão anterior;

Orçamento : apresentado e devidamente ajustado às necessidades da pesquisa;

Cronograma: prevê início de coleta de dados para janeiro/2022 e relatórios parcial/final ao CEP

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reanálise deste protocolo de pesquisa embasada na Res 466/12 do CNS/MS e documentos afins, as inadequações assinaladas no Parecer Consubstanciado de nº 5.131.327 foram devidamente sanadas pela equipe de pesquisa na versão ora apresentada.

Diante do exposto, este protocolo é passível de execução pois atende aos princípios bioéticos preconizados para pesquisa envolvendo seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-Bahiana, de acordo com as atribuições

definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS,

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274	
Bairro: BROTAS	CEP: 40.285-001
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)2101-1921	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.168.417

manifesta-se

pela aprovação deste protocolo de pesquisa dentro dos objetivos e metodologia proposta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1819646.pdf	01/12/2021 14:42:42		Aceito
Outros	pendencias_cep_Fernanda.docx	01/12/2021 14:41:45	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_5131327.pdf	01/12/2021 14:41:16	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_CEP_Fernanda_modificado.docx	01/12/2021 14:40:09	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Fernanda_modificado.docx	01/12/2021 14:38:27	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito
Orçamento	Orcamento_Fernanda_modificado.docx	01/12/2021 14:35:23	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito
Orçamento	Orcamento_Fernanda.docx	29/10/2021 16:03:57	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito
Cronograma	Cronograma_Fernanda.docx	29/10/2021 16:02:19	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_final.pdf	29/10/2021 16:01:55	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito
Outros	Carta_solitacao_de_envio_CEP.docx	29/10/2021 12:38:30	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito
Declaração de concordância	Carta_Anuencia_AMO.pdf	29/10/2021 12:24:18	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Fernanda.docx	29/10/2021 12:23:41	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_CEP_Fernanda.docx	29/10/2021 12:23:17	FERNANDA SALES MELO MENDES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.168.417

Não

SALVADOR, 15 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador(a))

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
Bairro: BROTAS **CEP:** 40.285-001
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)2101-1921 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br

ANEXO C – TCLE**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(T.C.L.E.)**

(Elaborado conforme a Resolução 466/2012-CNS/CONEP)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa intitulada **“PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA AVANÇADA APÓS TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DE NEOPLASIAS METASTÁTICAS DO TRATO GASTROINTESTINAL”**, a qual possui como pesquisador responsável o ~~gastro-hepatologista~~ Dr. Paulo Lisboa Bittencourt e a pesquisadora assistente a ~~gastro-hepatologista~~ Fernanda Sales Melo Mendes. Este estudo tem como objetivo avaliar se houve desenvolvimento de doença avançada no fígado após o tratamento de quimioterapia.

Antes de decidir pela participação na pesquisa, é importante que entenda o porquê da pesquisa e o que ela envolve.

A pesquisa vai ocorrer na Clínica de Assistência Multidisciplinar em Oncologia (AMO), Salvador-Bahia. Sua participação ocorrerá em apenas uma consulta na rotina da ~~gastro-hepatologia~~. Nesta consulta será realizado exame físico habitual, avaliados exames de sangue (para verificar os exames associados à função do fígado), e exames de imagem, já realizados conforme solicitação de seus médicos assistentes. Caso não disponível previamente, será realizada a solicitação do exame de ~~Fibroscan®~~. Este exame é um método não invasivo de avaliação de fibrose (cicatriz) no fígado, de forma indolor, sem cortes, assemelhando-se a forma de realização de um exame de ultrassonografia, não trazendo nenhum dano físico ao paciente. Todos estes procedimentos serão realizados no mesmo dia.

Após esta única avaliação, você seguirá mantendo seu acompanhamento habitual com a equipe de oncologia e hepatologia assistentes.

Solicitamos também a sua autorização para consulta de dados do prontuário (exemplo: tipo de tratamento que recebeu para tratar o câncer e resultado de outros exames que foram anteriormente realizados).

Essa pesquisa trará como benefícios o conhecimento sobre a prevalência de doença hepática crônica avançada após tratamento com quimioterápicos para que possamos avaliar fatores que possam ter causado a doença. Caso a gente verifique que o (a) ~~Sr.~~ (a) tenha a doença no fígado, encaminharemos para o seguimento adequado com ~~gastro-hepatologista~~, diminuindo assim o surgimento de complicações. Isso trará

benefícios não apenas para você como também para outros pacientes expostos à quimioterapia. Os dados dessa pesquisa serão publicados na comunidade acadêmica em forma de artigo científico, mantendo todo o sigilo e anonimato acertado neste termo de consentimento.

Essa pesquisa tem como risco a possibilidade de exposição, ou seja, quebra do anonimato e vazamento e informações dos dados dos participantes. Para evitar esses riscos, os pesquisadores garantem o anonimato e sigilo dos dados. Todo o material coletado eletrônico será armazenado em banco de dados geral, salvo em HD Externo usado apenas para esse objetivo, e ficará sob a responsabilidade exclusiva da pesquisadora assistente Dra. Fernanda Sales Melo Mendes. Após o período de 5 anos, finalizada a pesquisa, todos os dados serão excluídos e o dispositivo será formatado. Caso haja desconforto emocional, você será atendido pela pesquisadora e, caso necessário, será atendido pelo psicológico da equipe de psicologia.

Para minimizar eventual desconforto durante o exame físico, será garantida sua privacidade e explicado todos os passos ao mesmo. Permanecendo o desconforto, o exame físico será interrompido sem qualquer prejuízo para continuidade no seu atendimento de rotina.

Sua participação é voluntária e pode se recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalização ou prejuízo ao tratamento a que está sendo submetido nesta clínica. Você não terá custos, assim como também não receberá qualquer ajuda financeira. Os pesquisadores irão garantir os custos relacionados ao ressarcimento de despesas com transporte e alimentação do participante e acompanhante. Caso, por alguma outra razão específica relacionada à pesquisa, você tenha outros gastos, os mesmos serão ressarcidos pelos pesquisadores. Da mesma forma, qualquer dano comprovadamente causado pela pesquisa, você terá direito à indenização.

Caso o Sr. (a), tenha alguma dúvida ou necessite de qualquer esclarecimento ou ainda deseje se retirar da pesquisa, entre em contato com a pesquisadora assistente, Fernanda Sales Melo Mendes, nas terças-feiras pela tarde e quintas-feiras pela manhã e tarde, na rua João Gomes, nº 225, Rio Vermelho – Salvador – BA, CEP: 41.950-640, telefone 3311-6500, ou pelo e-mail: nandaspmelo@gmail.com.

No caso de dúvidas não respondidas pelos pesquisadores e de denúncias éticas, o (a) Sr(a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das

Ciências, Avenida Dom João VI, nº 274 – Brotas – Salvador – BA, CEP: 40.285-001,
E-mail cep@bahiana.edu.br, Telefones (71) 2101-1921 / (71) 98383-7127.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido encontra-se impresso em duas vias de igual teor, sendo que uma delas será arquivada com o pesquisador responsável e a outra ficará com o (a) senhor (a).

Eu, _____, portador do documento de identidade nº _____, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e cancelar a minha participação sob minha responsabilidade, a qualquer momento, sem que ocorra prejuízos, não comprometendo o atendimento e o cuidado recebido pela equipe de saúde da clínica. Também ficou claro que não terei que pagar, assim como também não receberei nada por autorizar a minha participação na pesquisa. Afirmando que tive a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas antes de assinar e que recebi uma via deste termo.

OBSERVAÇÃO: Favor rubricar todas as páginas antes de assinar abaixo.

Salvador, ____ de _____ de 202 ____



Assinatura (Impressão dactiloscópica)

Nome completo do participante

FERNANDA SALES MELO MENDES
Nome completo do pesquisador assistente