

Utilização de ácido valproico para redução da resistência do sorafenibe no tratamento de pacientes com hepatocarcinoma refratário

Use of valproic acid to reduce the resistance of sorafenibe in the treatment of patients with refractory hepatocarcinoma

Lorena Ventorim Pimentel^{1*}, Karina Akemi da Silva Ori², Natália Neves de Lima Rodrigues³, Claudinei Alves Santana⁴

¹Farmacêutica, Hospital e Maternidade São Miguel, São Paulo, São Paulo, Brasil. ²Farmacêutica, Fórmula Animal Farmácia de Manipulação Veterinária, São Paulo, São Paulo, Brasil. ³Gerente de Farmácia, Hospital e Maternidade São Miguel, São Paulo, São Paulo, Brasil. ⁴ Docente, Centro Universitário SENAC, São Paulo, São Paulo, Brasil. *Autor para correspondência. E-mail: lorena.ventorim@gmail.com

Resumo: Introdução: O hepatocarcinoma é o tipo mais comum dentre os tumores de fígado, sendo o sorafenibe, a primeira opção terapêutica aprovada pela United States Food and Drug Administration (FDA) para a doença avançada. No entanto, a resistência ao sorafenibe tem sido recentemente relatada comprometendo seus resultados clínicos benéficos. Estudos recentes demonstraram que o ácido valproico poderia aumentar a atividade antitumoral de sorafenibe em células de hepatocarcinoma resistentes modulando vias de sinalização. O trabalho tem como objetivo apresentar as vias de sinalização pelo qual a associação entre o sorafenibe e ácido valproico demonstraram resultados positivos revertendo assim, à resistência ao sorafenibe apresentada em pacientes com hepatocarcinoma. Revisão: A pesquisa foi realizada a partir de buscas nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed, com as palavras-chave em inglês sorafenib, valproic acid, mechanisms of resistance e hepatocellular carcinoma, e seus respectivos termos em português. O período de busca foi de 07 de dezembro de 2020 a 07 de fevereiro de 2021, sendo considerados válidos artigos publicados entre 2011 e 2021, usando critérios de inclusão e exclusão o resumo e introdução, obtendo como resultados 19 artigos incluídos na pesquisa. Discussão e Considerações finais: as evidências demonstram que o tratamento combinado entre o sorafenibe e o ácido valproico podem atuar em vias de sinalizações distintas a fim de superar a resistência medicamentosa, mas também inibir a expressão de genes relacionados ao hepatocarcinoma. No entanto, mesmo o ácido valproico sendo sugerido como um possível fármaco adjuvante para o tratamento de vários tipos de cânceres, não está claro o mecanismo utilizado na reversão da resistência de células de hepatocarcinoma necessitando assim de maiores estudos.

Palavras-chave: ácido valproico, hepatocarcinoma, mecanismo de resistência, sorafenibe.

Abstract: Introduction: Hepatocarcinoma is the most common type of liver tumor, with sorafenib, the first approved option approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) for advanced disease. However, resistance to sorafenib has recently been reported, compromising its beneficial clinical results. Recent studies have shown that valproic acid could increase sorafenib antitumor activity in resistant hepatocarcinoma cells by modulating signaling pathways. The work aims to present the signaling pathways by which the association between sorafenib and valproic acid demonstrated positive results, thus reversing the resistance to sorafenib presented in patients with hepatocarcinoma. Review: The research was carried out based on searches in the Virtual Health Library (VHL) and Pubmed databases, with the keywords in English sorafenib, valproic acid, mechanisms of resistance and hepatocellular carcinoma, and their respective terms in Portuguese. The search period was from December 7, 2020 to February 7, 2021, and articles published between 2011 and 2021 were considered valid, using the inclusion and exclusion criteria, the abstract and introduction, resulting in 19 articles included in the research. Discussion and Final considerations: The evidence shows that the combined treatment between sorafenib and valproic acid can act in different signaling pathways in order to overcome drug resistance, but also inhibit the expression of genes related to hepatocarcinoma. However, even though valproic acid has been suggested as a possible adjuvant drug for the treatment of various types of cancers, the mechanism used in reversing the resistance of hepatocarcinoma cells is not clear, thus requiring further studies.

Keywords: valproic acid, hepatocellular carcinoma, mechanisms of resistance, sorafenib.

Introdução

O câncer de fígado pode ser de dois tipos sendo o primário (que começa no próprio órgão) e secundário ou metastático (tem origem em outro órgão e, com a evolução da doença, atinge também o fígado) (Watson et al., 2016).

Dentre os tumores primários, o mais comum, é o hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular, sendo agressivo, ocorre em mais de 80% dos casos. Existem também o colangiocarcinoma, angiossarcoma e o hepatoblastoma, tumor maligno raro que atingem recém-nascidos e crianças nos primeiros anos de vida (López & Rocío, 2015).

Cerca de 50% dos pacientes com hepatocarcinoma apresentam cirrose hepática, doença grave associada ao alcoolismo ou à hepatite crônica (Davis et al., 2008). O causador predominante da hepatite crônica é a infecção pelos vírus da hepatite B ou C, também relacionados ao desenvolvimento de câncer de fígado (Le Grazie et al., 2017).

O câncer de fígado é mais frequente em países da África e do Sudeste Asiático com mais de 800.000 pessoas diagnosticadas a cada ano em todo o mundo, sendo também, uma das principais causas de mortes por câncer mundialmente responsável por mais de 760.000 óbitos por ano (American Cancer Society, 2020).

No Brasil em 2018 houve 10.550 casos de câncer de fígado, sendo, 6.181 em homens e 4.369 em mulheres, segundo o Atlas de Mortalidade por Câncer (INCA, 2020).

O manejo do hepatocarcinoma envolve um processo de tomada de decisão complexo, em conjunto com a equipe multidisciplinar, levando em conta não apenas a extensão do tumor e as comorbidades do paciente, mas também a gravidade da disfunção hepática, já que a maioria dos tratamentos podem exacerbar a doença hepática subjacente; com isso a disponibilidade de opções de tratamento é altamente variável entre centros médicos em diferentes países com diversos níveis de expertise e recursos (Serper et al. 2017).

Do ponto de vista do tratamento há várias possibilidades. A remoção cirúrgica (ressecção) do câncer é o tratamento mais indicado quando o tumor está restrito a uma parte do fígado (tumor primário) e também nos tumores hepáticos (Le Grazie et al., 2017). O transplante de fígado é a opção de tratamento mais definitiva para o hepatocarcinoma, pois remove não apenas o tumor, mas também o fígado disfuncionando (Yang et al., 2019).

A ablação local percutânea é um tratamento potencialmente curativo utilizado em pacientes com hepatocarcinoma em estágio inicial (Shiina et al., 2018).

A quimioembolização transarterial (TACE) é uma opção de tratamento eficaz em pacientes com hepatocarcinoma em estágio intermediário. O TACE envolve dois passos principais - infusão intra-arterial de agentes quimioterápicos citotóxicos e entrega de partículas de embolização na artéria de alimentação do tumor, causando necrose isacêmica do tumor (Lencioni et al., 2016).

Em relação ao tratamento farmacológico, o sorafenibe, é a primeira opção terapêutica aprovada pela United States Food and Drug Administration (FDA) para o hepatocarcinoma avançado. É um inibidor multi-quinase direcionado ao receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), e também é um ativador da quinase proteica ativada (AMPK), que pode suprimir tumores (Fan et al., 2020).

No entanto, a resistência ao sorafenibe tem sido recentemente relatada comprometendo seus resultados clínicos benéficos (Attia et al., 2020), porém, o mecanismo desse evento ainda é desconhecido (Fan et al., 2020). Portanto, há uma necessidade urgente de explorar o mecanismo de resistência do sorafenibe e encontrar tratamentos mais eficazes para aumentar a sensibilidade das células de hepatocarcinoma ao fármaco.

Estudos recentes demonstraram que o ácido valproico poderia aumentar a atividade antitumoral de sorafenibe em células de hepatocarcinoma resistentes modulando vias de sinalização ainda em avaliação (Liu et al., 2020).

O ácido valproico, um inibidor da histona deacetilase, é um fármaco anticonvulsivante amplamente utilizado na prática clínica (Tsilimigras et al., 2018). Nos últimos anos, o ácido valproico, devido aos seus extensos efeitos antitumorais no câncer de mama, glioma, próstata e colorretal têm sido objeto de investigação em pesquisas (Lan et al., 2016; Zhang et al., 2016; Terranova-Barberio et al., 2017; Tian et al., 2017).

O tratamento do paciente oncológico necessita de diversas intervenções, sendo importante um acompanhamento individualizado e especializado. Nesse contexto, é importante que uma equipe multiprofissional faça a orientação adequada ao paciente durante todo o tratamento (Teston et al., 2018).

Esta equipe deve ser composta por médicos, enfermeiros, psicólogos, farmacêuticos, nutricionistas, entre outros profissionais (da Silva et al., 2018).

Os farmacêuticos são membros vitais da equipe de saúde principalmente devido sua capacidade de fornecer gerenciamento de terapia medicamentosa, além de execução de várias funções específicas do paciente, incluindo avaliações do paciente, monitoramento de valores laboratoriais e seleção e supervisão contínua de regimes ou protocolos de medicação (Holle et al., 2017).

Devido ao número crescente de pacientes oncológicos, houve uma necessidade de adequação e eficácia terapêutica e com esse aumento, automaticamente há uma necessidade maior de farmacêuticos especialistas na área da onco-farmácia. O farmacêutico especialista em medicamentos é um profissional com embasamento profundo e preciso sobre o mesmo. Garantindo assim além da boa utilização, relação positiva entre custo-benefício da terapêutica (Al-Quteimat, 2014).

Diante disto, o objetivo deste trabalho é apresentar algumas vias de sinalização pelo qual a associação entre o sorafenibe e ácido valproico mostraram resultados positivos revertendo assim, à resistência ao sorafenibe apresentada em pacientes com hepatocarcinoma.

Revisão

Foi realizada pesquisa bibliográfica no banco de dados online da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no Pubmed em língua portuguesa e inglesa. A busca foi realizada do dia 07 de dezembro de 2020 até 07 de fevereiro de 2021. As palavras chaves utilizadas em inglês foram sorafenib, valproic acid, mechanisms of resistance e hepatocellular carcinoma, tendo sido encontradas 233 publicações. Foi aplicado filtro na pesquisa por período de 2011 a 2021, o tipo de estudo por prevalência e incidência nos idiomas português e inglês, chegando ao total de 156 artigos.

Após leitura do resumo e introdução dos artigos foram excluídas publicações que não abordavam o assunto proposto a pesquisa (55), artigos que tratava sobre outros tipos de cânceres (49), abordavam outras medicações (21), artigos repetidos (9), não abordavam o câncer (2) e uso de fitoterapia (1).

Assim, o número de publicações selecionadas para serem apresentadas nesta revisão foram de 19 artigos.

Discussão

O Hepatocarcinoma continua sendo um câncer em que o tratamento farmacológico necessita de aprimoramento em virtude do mecanismo de resistência presente no fármaco sorafenibe.

O sorafenibe traz um benefício na sobrevivência dos pacientes com hepatocarcinoma, entretanto, a resistência intrínseca e adquirida limitou em grande medida a eficácia terapêutica clínica (Tang et al., 2020). Embora alguns pesquisadores tenham feito grandes esforços, os mecanismos subjacentes à resistência ao sorafenibe permanecem obscuros e as estratégias para lidar com este evento não foram identificadas (Fan et al., 2020).

No processo de resistência aos fármacos para células neoplásicas do fígado, a capacidade de migração é aumentada, o que traz grandes dificuldades para o tratamento de pacientes com câncer hepático (Hu et al., 2019). O acúmulo de evidências mostrou que a via de sinalização Notch desempenha um papel crítico na regulação da via de sinalização EMT (Zhang et al., 2019; Lu et al., 2020). A EMT é responsável pela progressão do câncer, metástase e resistência aos medicamentos (Du & Shim, 2016). Um estudo anterior mostrou que as células de hepatocarcinoma resistentes ao sorafenibe têm uma capacidade de migração celular aprimorada e passam pelo processo EMT (Dong et al., 2017).

A via de sinalização Notch está envolvida na diferenciação de diversos tipos de células e tecidos (Sun et al., 2015). Ela consiste em cinco ligantes (Jagged1, Jagged2, DLL1, DLL3, DLL4) e quatro receptores (Notch1-4). Esse sistema é crítico na comunicação inter e intracelular, embriogênese, crescimento, desenvolvimento neuronal e replicação celular. O receptor Notch é uma proteína transmembranar, composta de um domínio extracelular, responsável pela interação com o ligante, e um domínio citoplasmático. Depois da ligação, o receptor sofre um processo de dupla clivagem mediada por uma metaloproteinase, na porção extracelular, e por um complexo de gama-secretase, na porção intracitoplasmática, resultando na sua ativação (Sun et al., 2015).

Em um estudo realizado por Liu et al. (2012) mostrou que o receptor Notch1 ativado está significativamente aumentado em amostras de hepatocarcinoma em comparação com tecidos normais do fígado. Sendo também relatado por Sun et al. (2015) em seu estudo onde mostrou que a ativação do Notch1 estimulou a proliferação celular e reduziu a apoptose celular, e, por outro lado, seu knockdown poderia suprimir o crescimento celular. Em um estudo posterior realizado por Liu et al. (2020) foi descoberto que Notch1 e EMT estavam envolvidos na resistência ao sorafenibe em hepatocarcinoma.

Estudos clínicos têm demonstrado a eficácia quimioterápica do ácido valproico para o tratamento de vários tipos de câncer, pois ele atua inibindo a deacetilase histone (HDAC) alterando a expressão genética, modulando assim processos como crescimento celular, alterações na atividade, diferenciação e apoptose (Matsuda et al., 2014). Com isso, o ácido valproico poderia aumentar a atividade antitumoral de sorafenibe em células de hepatocarcinoma resistentes (Liu et al., 2020).

No estudo de Liu et al. (2020) mostrou que o ácido valproico combinado com o sorafenibe pode superar o mecanismo de resistência através da regulação negativa da via de sinalização Notch1 mediada por Jagged2 e inibindo a EMT tanto in vitro quanto em um modelo de tumor de xenoenxerto de camundongo. Essas descobertas revelaram um novo mecanismo pelo qual o ácido valproico combinado com o sorafenibe pode superar a resistência ao tratamento de hepatocarcinoma.

Por outro lado, no estudo realizado por Zhu et al. (2017) mostrou que o ácido valproico poderia interferir no processo de crescimento das células de hepatocarcinoma através da supressão da sinalização Notch3, quando comparado com Notch 1, Notch 2 e Notch 4. O estudo demonstrou que o ácido valproico combinado com sorafenibe promove efeitos sinérgicos contra o hepatocarcinoma, regulando Notch3 e a via de sinalização AKT, sendo que, o sorafenibe aumentou significativamente a expressão de Notch3 de forma dependente de dose. Já no estudo de Sokolowski et al. (2016) relatou sobre a relação positiva entre Notch1 e Akt no hepatocarcinoma de que a viabilidade celular foi diminuída drasticamente com a redução da expressão Notch1 após o tratamento do inibidor de Akt.

Singh et al. (2016) relataram que a via de sinalização PI3K/Akt/mTOR desregulamentada desempenha um papel importante no prognóstico do hepatocarcinoma e, com a fosforilação da Akt induziria inúmeras sinalizações promovendo a sobrevivência, a proliferação e o metabolismo celular. Como resultado, a ativação da sinalização de sobrevivência da Akt pode ser uma resposta das células de hepatocarcinoma aos estímulos induzidos pelo sorafenibe, o que ajuda as células a sobreviver, comprometendo assim o efeito antitumoral do sorafenibe (Chen et al., 2011; Singh et al., 2016). Entretanto, a redução da fosforilação da Akt também foi observada no tratamento com ácido valproico, e com isso, o sorafenibe combinado com ácido valproico poderia antagonizar a superexpressão induzida por sorafenibe da fosforilação da Akt (Zhu et al., 2017).

Para Liu et al. (2020), os ligantes de Notch Jagged1 e Jagged2 foram altamente expressos em células de hepatocarcinoma resistentes ao sorafenibe, e a expressão da enzima de clivagem ADAM17 também foi aumentada e a expressão do inibidor de transcrição de Notch Numb foi reduzida. Numb é um regulador negativo de Notch (Saha et al., 2017). Com isso, a sensibilidade das células de hepatocarcinoma ao sorafenibe pode ser aumentada pela inibição da enzima de clivagem do receptor Notch ADAM17 (Zhang et al., 2018). No estudo de Guo et al. (2013) demonstrou que o ADAM17 é altamente expresso em pacientes com hepatocarcinoma e a inibição de ADAM17 pode prevenir a ativação da via de sinalização Notch. Liu et al. (2020) comparou o tratamento somente com sorafenibe e em combinação com o ácido valproico, e esta combinação resultou em um aumento na expressão de Jagged1, enquanto a expressão de Jagged2 e ADAM17 foi significativamente diminuída, e Numb foi claramente aumentado, indicando que a terapia combinada poderia reverter a EMT através da regulação da via de sinalização Notch1 mediada por Jagged2.

Matsuda et al. (2014) descobriu que o efeito antitumoral do sorafenibe foi muito prejudicado em células de hepatocarcinoma sensibilizadas com o fator de crescimento transformador beta (TGF- β). A sinalização B-RAF/ERK/AKT foi significativamente ativada em células tratadas com TGF- β , e o sorafenibe não pôde antagonizar a fosforilação de ERK e AKT. O estudo relatou que a ativação mediada pela ERK da AKT é um mecanismo importante para superar a resistência do sorafenibe, e identificaram que o ácido valproico inibiu significativamente a fosforilação ERK e AKT em células TGF- β sensibilizadas quando administradas com sorafenibe. O tratamento combinado com sorafenibe e ácido valproico também resultou em um efeito citotóxico importante nas células de hepatocarcinoma. Além disso, o ácido valproico suprimiu a migração celular induzida pela baixa dose de sorafenibe, com isso, este fármaco pode ser útil para evitar metástase tumoral inesperada em pacientes que receberam baixas doses de sorafenibe.

A resistência à terapia com sorafenibe emerge precocemente no hepatocarcinoma. Para aumentar o efeito antitumoral induzido pelo sorafenibe, é urgente compreender seu mecanismo potencial e identificar alvos terapêuticos (Tang et al., 2020). Este estudo apresentou de forma abrangente as vias de sinalização pelo qual o ácido valproico auxilia na terapêutica com sorafenibe aumentando sua eficácia em pacientes resistentes.

Considerações finais

A quimioterapia tem como objetivo destruir as células cancerígenas com a finalidade de combater o câncer, no entanto, estas células possuem habilidades de se tornarem resistentes ao tratamento limitando assim, a eficácia terapêutica.

Os mecanismos subjacentes à resistência ao sorafenibe às células neoplásicas permanecem desconhecidos. Estudos clínicos recentes têm demonstrado a eficácia da combinação do ácido valproico e o sorafenibe em pacientes com hepatocarcinoma, oferecendo assim, uma estratégia promissora para o tratamento de pacientes com resistência a terapia convencional.

Com isso, o ácido valproico, foi sugerido como um possível fármaco adjuvante para o tratamento de vários tipos de cânceres (mama, colo de útero, glioma, próstata e colorretal) porém, não está claro o mecanismo do ácido valproico atuando na reversão da resistência de células de hepatocarcinoma necessitando de novos estudos.

Referências

- Al-Quteimat, O. M. 2014 Oncology pharmacist: Role and expectations. *Journal of Cancer Science and Therapy*, 6(10), 5956.
- American Cancer Society [ACS]. 2021. Key Statistics About Liver Cancer. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/about/what-is-key-statistics.html>. Acesso em: 02 de mar. 2021.
- Attia, Y. M., Ewida, H., & Ahmed, M. S. 2020. *Successful stories of drug repurposing for cancer therapy in hepatocellular carcinoma*. In Drug Repurposing in Cancer Therapy: Academic Press.
- Chen, K. F., Chen, H. L., Tai, W. T., Feng, W. C., Hsu, C. H., Chen, P. J., & Cheng, A. L. 2011. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway mediates acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 337(1), 155-161.
- Davis, G. L., Dempster, J., Meler, J. D., Orr, D. W., Walberg, M. W., Brown, B., ... & Goldstein, R. M. 2008. *Hepatocellular carcinoma: management of an increasingly common problem*. In Baylor University Medical Center Proceedings: Taylor & Francis.
- Dong, J., Zhai, B., Sun, W., Hu, F., Cheng, H., & Xu, J. 2017. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/snail signaling pathway contributes to epithelial-mesenchymal transition-induced multi-drug resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells. *PloS one*, 12(9), e0185088.
- Du, B., & Shim, J. S. 2016. Targeting epithelial–mesenchymal transition (EMT) to overcome drug resistance in cancer. *Molecules*, 21(7), 965.
- Fan, G., Wei, X., & Xu, X. 2020. Is the era of sorafenib over? A review of the literature. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12, 1758835920927602.
- Guo, Z., Jin, X., & Jia, H. 2013. Inhibition of ADAM-17 more effectively down-regulates the Notch pathway than that of γ -secretase in renal carcinoma. *Journal of experimental & clinical cancer research*, 32(1), 1-9.
- Holle, L. M., Harris, C. S., Chan, A., Fahrenbruch, R. J., Labdi, B. A., Mohs, J. E., ... & Vela, C. M. 2017. Pharmacists' roles in oncology pharmacy services: Results of a global survey. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 23(3), 185-194.
- Hu, B., Cheng, J. W., Hu, J. W., Li, H., Ma, X. L., Tang, W. G., ... & Yang, X. R. 2019. KPNA3 confers sorafenib resistance to advanced hepatocellular carcinoma via TWIST regulated epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Cancer*, 10(17), 3914.
- Instituto Nacional de Câncer [INCA]. 2020. *Câncer de fígado*. Rio de Janeiro, RJ: INCA.
- Lan, X., Lu, G., Yuan, C., Mao, S., Jiang, W., Chen, Y., ... & Xia, Q. 2016. Valproic acid (VPA) inhibits the epithelial–mesenchymal transition in prostate carcinoma via the dual suppression of SMAD4. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 142(1), 177-185.
- Le Grazie, M., Biagini, M. R., Tarocchi, M., Polvani, S., & Galli, A. 2017. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: The present and the future. *World journal of hepatology*, 9(21), 907.
- Lencioni, R., de Baere, T., Soulen, M. C., Rilling, W. S., & Geschwind, J. F. H. 2016. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*, 64(1), 106-116.

- Liu, J., Yang, X., Liang, Q., Yu, Y., Shen, X., & Sun, G. 2020. Valproic acid overcomes sorafenib resistance by reducing the migration of Jagged2-mediated Notch1 signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 126, 105820.
- Liu, M., Lee, D. F., Chen, C. T., Yen, C. J., Li, L. Y., Lee, H. J., ... & Hung, M. C. 2012. IKK α activation of NOTCH links tumorigenesis via FOXA2 suppression. *Molecular cell*, 45(2), 171-184.
- Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J. F., ... & Bruix, J. 2008. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*, 359(4), 378-390.
- López Panqueva, R. D. P. 2015. Malignant Hepatic Neoplasms. Part 2. Morphology and important ancillary studies useful for histopathological diagnosis. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 30(3), 361-372.
- Lu, H. Y., Chu, H. X., Tan, Y. X., Qin, X. C., Liu, M. Y., Li, J. D., ... & Zhao, Q. C. 2020. Novel ADAM-17 inhibitor ZLDI-8 inhibits the metastasis of hepatocellular carcinoma by reversing epithelial-mesenchymal transition in vitro and in vivo. *Life sciences*, 244, 117343.
- Matsuda, Y., Wakai, T., Kubota, M., Osawa, M., Hirose, Y., Sakata, J., ... & Aoyagi, Y. 2014. Valproic acid overcomes transforming growth factor- β -mediated sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7(4), 1299.
- Saha, S. K., Choi, H. Y., Kim, B. W., Dayem, A. A., Yang, G. M., Kim, K. S., ... & Cho, S. G. 2017. KRT19 directly interacts with β -catenin/RAC1 complex to regulate NUMB-dependent NOTCH signaling pathway and breast cancer properties. *Oncogene*, 36(3), 332-349.
- Serper, M., Taddei, T. H., Mehta, R., D'Addeo, K., Dai, F., Aytaman, A., ... & Vocal Study Group. 2017. Association of provider specialty and multidisciplinary care with hepatocellular carcinoma treatment and mortality. *Gastroenterology*, 152(8), 1954-1964.
- Shiina, S., Sato, K., Tateishi, R., Shimizu, M., Ohama, H., Hatanaka, T., ... & Imai, Y. 2018. Percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: comparison of various ablation techniques and surgery. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*.
- Singh, A. R., Joshi, S., Burgoyne, A. M., Sicklick, J. K., Ikeda, S., Kono, Y., ... & Durden, D. L. 2016. Single agent and synergistic activity of the "first-in-class" dual PI3K/BRD4 inhibitor SF1126 with sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Molecular cancer therapeutics*, 15(11), 2553-2562.
- Sokolowski, K. M., Balamurugan, M., Kunnimalaiyaan, S., Wilson, J., Gamblin, T. C., & Kunnimalaiyaan, M. 2016. Role of Akt inhibition on Notch1 expression in hepatocellular carcinoma: potential role for dual targeted therapy. *The American Journal of Surgery*, 211(4), 755-760.
- Sun, G., Mackey, L. V., Coy, D. H., Yu, C. Y., & Sun, L. 2015. The histone deacetylase inhibitor valproic acid induces cell growth arrest in hepatocellular carcinoma cells via suppressing notch signaling. *Journal of cancer*, 6(10), 996.
- Tang, W., Chen, Z., Zhang, W., Cheng, Y., Zhang, B., Wu, F., ... & Wang, X. 2020. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-15.
- Terranova-Barberio, M., Pecori, B., Roca, M. S., Imbimbo, S., Bruzzese, F., Leone, A., ... & Di Gennaro, E. 2017. Synergistic antitumor interaction between valproic acid, capecitabine and radiotherapy in colorectal cancer: critical role of p53. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 36(1), 1-13.
- Teston, E. F., Fukumori, E. F. C., Benedetti, G. M. D. S., Spigolon, D. N., Costa, M. A. R., & Marcon, S. S. 2018. Sentimentos e dificuldades vivenciadas por pacientes oncológicos ao longo dos itinerários diagnóstico e terapêutico. *Escola Anna Nery*, 22(4).
- Tian, Y., Liu, G., Wang, H., Tian, Z., Cai, Z., Zhang, F., ... & Feng, Z. 2017. Valproic acid sensitizes breast cancer cells to hydroxyurea through inhibiting RPA2 hyperphosphorylation-mediated DNA repair pathway. *DNA repair*, 58, 1-12.
- Tsilimigras, D. I., Ntanasis-Stathopoulos, I., Moris, D., Spartalis, E., & Pawlik, T. M. 2018. Histone deacetylase inhibitors in hepatocellular carcinoma: A therapeutic perspective. *Surgical oncology*, 27(4), 611-618.
- Watson, J., Hydon, K., & Lodge, P. 2016. Primary and secondary liver tumours. *InnovAiT*, 9(8), 477-482.
- Yang, J. D., Hainaut, P., Gores, G. J., Amadou, A., Plymoth, A., & Roberts, L. R. 2019. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 16(10), 589-604.

- Zhang, C., Liu, S., Yuan, X., Hu, Z., Li, H., Wu, M., ... & Liu, Q. 2016. Valproic acid promotes human glioma U87 cells apoptosis and inhibits glycogen synthase kinase-3 β through ERK/Akt signaling. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 39(6), 2173-2185.
- Zhang, Y., Li, D., Jiang, Q., Cao, S., Sun, H., Chai, Y., ... & Zhao, Q. 2018. Novel ADAM-17 inhibitor ZLDI-8 enhances the in vitro and in vivo chemotherapeutic effects of Sorafenib on hepatocellular carcinoma cells. *Cell death & disease*, 9(7), 1-13.
- Zhang, L., Chen, J., Yong, J., Qiao, L., Xu, L., & Liu, C. 2019. An essential role of RNF187 in Notch1 mediated metastasis of hepatocellular carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 1-15.
- Zhu, W., Liang, Q., Yang, X., Yu, Y., Shen, X., & Sun, G. 2017. Combination of sorafenib and Valproic acid synergistically induces cell apoptosis and inhibits hepatocellular carcinoma growth via down-regulating Notch3 and pAkt. *American journal of cancer research*, 7(12), 2503

Minicurriculo

Lorena Ventorim Pimentel. Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Espírito Santo (2018). Especialização em Farmácia Hospitalar Oncológica pelo SENAC/SP (2021). Atualmente é Farmacêutica no Hospital e Maternidade São Miguel/SP. Experiência em Laboratório de Análises Clínicas.

Karina Akemi da Silva Ori. Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Paulista Sorocaba/SP (2012). Especialização em Farmácia Hospitalar Oncológica pelo Senac/SP (2021). Atualmente é Farmacêutica responsável e sócia da Fórmula Animal, farmácia de manipulação veterinária da cidade de Sorocaba/SP.

Natália Neves de Lima Rodrigues. Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Nove de Julho - UNINOVE (2010). Especialização em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica pelo Instituto de Pesquisa e Educação de Saúde de São Paulo - IPESP (2018). Especialização em Farmácia Hospitalar Oncológica pelo SENAC (2021). Farmacêutica Responsável do Hospital e Maternidade São Miguel, Supervisora de Farmácia e Almoxarifado. Experiência em Farmácia Clínica e Hospitalar.

Claudinei Alves Santana. Possui graduação em Farmácia Bioquímica e Homeopatia pela Universidade São Judas Tadeu (2004). Especialização em Farmácia Hospitalar pela Faculdade Oswaldo Cruz (2005) e Planejamento Educacional e Docência do Ensino Superior pela ESAB (2010). Especialização Multiprofissional em Oncologia pelo Hospital Sírio Libanês (2019). Mestre em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da USP (2014). Farmacêutico responsável pelo Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/AIDS do HC-FMUSP (2005 -2013). Docente da Pós Graduação SENAC/SP. Docente da Pós Graduação ICTQ. Experiência em Manipulação, Acompanhamento clínico e Dispensação de Quimioterápicos. Experiência em Farmácia Clínica, Ensino, Assistência a Pacientes HIV/AIDS.

Como citar: Pimentel, L.V., Ori, K.A.S., Rodrigues, N.N.L., & Santana, C.A. 2021. Utilização de ácido valproico para redução da resistência do sorafenibe no tratamento de pacientes com hepatocarcinoma refratário. *Pubsaúde*, 7, a244. DOI: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsaude7.a244>

Recebido: 23 ago. 2021.

Revisado e aceito: 9 set. 2021.

Conflito de interesse: os autores declaram, em relação aos produtos e companhias descritos nesse artigo, não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0).