

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

**DOENÇA VENO-OCCLUSIVA HEPÁTICA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS -  
RELATOS DE CASOS**

Porto Alegre

2023.

**Roberto de Lessa Cabral**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Oncologia Pediátrica.

**Orientador:**

Dr. Lauro José Gregianin

Porto Alegre

2023

Dedico esse trabalho para minha família,  
Amigos preceptores Dra Rebeca, Dra. Jiseh, Dra Simone,  
Dra. Vera, Dra. Tanira e Dra. Clarice,  
Amigos professores Prof. Lauro e Prof. Mariana,  
amiga e colega residente Audrey,  
e ao Rafael que me ajudaram em todo trajeto da residência.

## RESUMO

Doença veno-oclusiva hepática (DVO) ocorre quando há dano ao endotélio sinudoidal principalmente após regimes quimioterápicos intensos, tais como de transplante de medula óssea autólogo ou alogênico. Ocorre tanto em crianças e adolescentes como adultos em tratamento oncológico. Esse trabalho teve com intenção ilustrar e destacar revisões de literatura através de relatos de caso de pacientes tratados na Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que apresentaram o quadro de doença veno-oclusiva hepática.

**Descritores:** doença veno-oclusiva hepática, pediatria, síndrome de obstrução sinusoidal hepática.

## ABSTRACT

Veno-occlusive disease (VOD) occurs when there is damage to the sinusoidal endothelium mainly after intense chemotherapy regimens, such as autologous or allogeneic bone marrow transplantation. It occurs both in children and adolescents and adults undergoing cancer treatment. This work was intended to illustrate and highlight literature reviews through case reports of patients treated at the Pediatric Oncology at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, who presented hepatic Veno-occlusive disease.

**Keywords:** Veno-occlusive disease, pediatric, Sinusoidal obstruction syndrome disease.

## SUMÁRIO

1.	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>07</b>
2.	<b>OBJETIVO .....</b>	<b>09</b>
3.	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>10</b>
4.	<b>RELATOS DE CASO .....</b>	<b>11</b>
5.	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>15</b>
6.	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>18</b>
7.	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>19</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Obstrução Sinusoidal Hepática (SOS) também conhecida como Doença Venoso-oclusiva hepática (DVO) (em inglês Venous-occlusive disease, VOD) ocorre quando há dano ao endotélio sinusoidal, principalmente em regimes quimioterápicos intensos, tais como os do transplante de medula óssea autólogos e alogênicos em pacientes oncológicos tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes. Porém, pacientes pediátricos possuem particularidades e maior risco comparativamente comparativo com adultos. Podendo ter até uma incidência de aproximadamente 20% para crianças e adolescentes comparado 10% para adultos (Corbacioglu et al, 2017).

Cursa com sintomas como ascite, aumento de bilirrubinas totais e icterícia, ganho de peso e aumento da circunferência abdominal pela hepatomegalia e trombocitopenia refratária ao manejo transfusional. Essa associação pode evoluir para falência múltipla de órgãos e óbito do paciente.

A patogênese da DVO hepática ainda não é totalmente compreendida, mas o dano endotelial causado por metabólitos tóxicos de drogas antineoplásicas e ativação de citocinas específicas parecem desempenhar um papel importante. A doença rompe o parênquima hepático causando estenose, fibrose e/ou obliteração de veias terminais e veias sublobulares do fígado (Cefalo, 2010).

O diagnóstico deveria ser realizado através da biópsia hepática, porém, o risco do procedimento é muito grande, agregando riscos maiores. Além disso, no momento em que uma biópsia revelasse o diagnóstico de DVO, a criança já teria estabelecido um quadro grave (Oshrine et al, 2011). Na maioria das vezes (o diagnóstico) é baseado em um conjunto de achados clínicos e laboratoriais que podem ser complementados pelo exame ecográfico hepático via ultrassonografia com Doppler.

A prevenção ocorre com a exclusão de medicamentos que possam associar risco hepático, exemplos como antifúngicos e acetaminofeno (paracetamol). Se possível excluir tratamentos pré-transplante com imunoterapias tais como inotuzomab ozogamicina e gentuzumab ozogamicina. Revisão de dose do condicionamento com nível sérico (principalmente em regimes com bussulfano) se possível da droga, estimando menor toxicidade e medicações preventivas para doença do enxerto contra hospedeiro, tais como associação de sirolimus mais tacrolimus mais metotrexato e metotrexato mais ciclosporina.

Uso profilático do ácido ursodesoxicólico (Ursacol) mostrou ter efeito protetivo. Manejo de suporte com avaliações de peso, circunferência abdominal e exames laboratoriais quando possíveis.

O tratamento consiste em uma medicação chamada Prociclíde mais conhecida como Defibrotíde que reduz atividade pró-coagulante e aumenta a propriedade sobre a atividade fibrinolítica das células endoteliais estimuladas sem exacerbação do sangramento sistêmico (Richardson et al, 1999). Defibrotíde tem efeitos protetores em células endoteliais ativadas, protegendo contra os efeitos de indução pela quimioterapia de morte celular e ativação de citocinas (Eissner et al, 2002).

Enquanto a DVO se resolve na maioria das vezes em uma a duas semanas, estima-se que 30% a 60% das crianças afetadas possam evoluir com falência múltipla de órgãos e óbito. Em 20% dos casos, a DVO pode se desenvolver em mais de 30 dias após o transplante de medula óssea (Carreras et al, 2011).

Na última década as taxas de morbi-mortalidade diminuíram substancialmente, a taxa de mortalidade esperada agora é menor que 15% (Boztug, 2015), para pacientes pediátricos.

Está associado a melhores condições na prevenção, suporte e atenção ao paciente durante o regime intenso de antineoplásicos e a introdução tratamento precoce com Defibrotida.

Esse trabalho revisou 2 casos de pacientes pediátricos pós terapia antineoplásica com diagnóstico de DVO hepática e discutiu revisões de literatura sobre o assunto.

## **2. OBJETIVO**

Revisar a literatura sobre DVO hepática em pacientes oncológicos após tratamento intensivo com drogas antineoplásicas, os ilustrando por meio de dois relatos clínicos.

## **3. METODOLOGIA**

Realizou-se um levantamento de referências bibliográficas *online* com artigos científicos. A pesquisa foi realizada com ferramentas de busca acadêmicas tais como Google Scholar, PubMed e UpToDate. Utilizado os termos de pesquisa como “VOD”, “Veno-occlusive Disease”, “SOS”, “Sinusoidal Obstruction Syndrome”. Buscou-se artigos tanto em língua inglesa quanto em língua portuguesa. A avaliação ou requisitos para inclusão do artigo se baseou se abordava ou não a área de interesse, relevância da publicação ou se foi publicado em revista reconhecidas e confiáveis.

Após o levantamento das referências foi coletado informações e inserido os relatos clínicos de 2 pacientes pediátricos em tratamento oncológico que receberam todo tratamento quimioterápico intensivo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rio Grande do Sul e tiveram a patologia em questão (DVO hepática) no período de 2021 e 2022.

Os dados virtuais foram coletados a partir da plataforma AGHUSE (*software* informatizado dos prontuários eletrônicos de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre) de uma pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, “Avaliação do Perfil de Pacientes atendidos no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre” (Projeto GPPG número 2015/0429).

Autorizado o uso dos dados pela responsável do estudo sob total preservação de privacidade dos participantes do estudo, sem identificação dos participantes e assim como não haverá impacto, repercussão no tratamento, ou alteração de prognóstico para os indivíduos e familiares que foram coletados os dados.



## **4. RELATO DE CASO**

### **4.1 RELATO DE CASO 1**

Paciente feminina, 1 ano, diagnosticada com Neuroblastoma em Supra Renal Esquerda, metastático para medula óssea, fígado, retroperitônio e sistema nervoso central, N-MYC amplificado, sendo, portanto, classificada como de Alto Risco. Diagnóstico de março de 2021 através de investigação de proptose em globo ocular esquerda com “olhos de guaxinim” (sinal clássico de desta neoplasia). A imunofenotipagem de aspirado de medula óssea identificou células compatíveis com diagnóstico de Neuroblastoma.

Realizou tratamento para Neuroblastoma de Alto Risco, utilizando o Protocolo ANBL02P que consiste em 8 Ciclos de quimioterapia a cada 21 dias intercalando diversos medicamentos antineoplásicos como Ciclofosfamida, Topotecano, Cisplatina, Etoposido, Vincristina e Doxorrubicina.

Após 6 ciclos de quimioterapia, foi observada uma resposta parcial, sendo realizada a cirurgia de ressecção tumoral completa do único único sítio restante (adrenal esquerda), seguida por um ciclo extra de agentes quimioterápicos (Ciclofosfamida e Topotecano). O exame anatomopatológico foi compatível com diagnóstico de Neuroblastoma pós quimioterapia neoadjuvante, apresentando margens cirúrgicas amplamente livres.

Três semanas após, foi iniciado condicionamento para transplante autólogo de medula óssea com os quimioterápicos Bussulfano (3 dias) e Melfalano (1 dia). Após 3 dias da última dose de quimioterapia, foi realizada a infusão autóloga de células tronco hematopoiéticas.

Setenta e duas horas após a infusão das células, a paciente iniciou com febre. A contagem de plaquetas era de 16 mil/uL. Foi iniciado antibioticoterapia com Cefepime e Transfusão de Plaquetas. O controle da contagem plaquetária pós transfusional (aproximadamente 12h após a transfusão) foi de 20 mil/uL. Apresentou vômitos determinando a perda da sonda nasoentérica. O peso no dia do transplante autólogo de 10 kg e circunferência abdominal de 45 cm.

No 5º dia após o transplante, a contagem de plaquetas era de 8 mil/uL, e o controle após 12 horas foi de 33 mil/uL. No 6º dia a contagem das plaquetas eram de 27 mil/uL e o peso era de 10,2 kg com circunferência 48 cm. No 7º dia o controle de plaquetas era de 16 mil/uL. Foi realizada nova transfusão de plaquetas com controle de 32 mil plaquetas/uL 12h após a transfusão.

A febre foi persistente sendo trocado o esquema de antibióticos, suspendendo o Cefepime e iniciado Meropenem e Vancomicina. Concomitante, apresentou Mucosite oral Grau III (Classificação da OMS). Devido à dificuldade/incapacidade de deglutir e sem possibilidade de dieta via sonda nasogástrica/nasoentérica, foi iniciado NPT, apesar do peso ter aumentado para 10,3 kg (era 10 kg).

No 9º dia após o transplante a contagem de plaquetas eram 10 mil/uL, e o controle pós transfusional foi de 17 mil/uL. No 10º dia do transplante, as plaquetas estavam em 10 mil/uL, e o controle em 24h foi de 10 mil. Neste momento o peso era de 10,6 kg (aumento de 600 gramas). Como seguia com persistência de quadro febril, foi alterado o esquema antimicrobiano, substituindo a Vancomicina por Linezolida. Foi levantada a suspeita de refratariedade plaquetária e realizada a avaliação da imunologia de prova cruzada por citometria de fluxo das plaquetas que a paciente estava recebendo. O resultado foi liberado como negativo, no 12º dia do transplante.

No 14º dia levantado novamente a suspeita de DVO hepática pela refratariedade plaquetária (plaquetas de 9 mil/uL). Apesar do ganho de peso no 5º dia pós transplante, no 12º, 13º e 14º dia a paciente veio a perder peso, atingindo 9,9 kg. Foi transferida para unidade de tratamento intensivo pediátrico. Ecografia abdominal identificou a veia hepática com fluxo hepatopetal em 15cm/seg, aumento de volume do fígado e líquido livre ascítico compatível com DVO hepática. Contagem de bilirrubina total era de 0,4 mg/dL, sendo bilirrubina direta de 0,3 mg/dL.

Iniciado Defibrotide no 15º dia após o transplante autólogo. A contagem das plaquetas neste momento eram de 5 mil/uL, sendo o controle 12h após transfusão de 2 mil/uL. Iniciado então transfusão de 8 em 8 horas. Os controles de plaquetas após esse período foram todos acima de 30 mil/uL.

No 16º dia apresentava 30 mil plaquetas/uL, peso de 11,62 kg e circunferência abdominal de 54 cm. Entretanto, a contagem da bilirrubina total aumentou para 2,1 mg/dL e a partir desse dia seguiram aumentando progressivamente. O estado da paciente evoluiu com piora do padrão da febre e surgimento de melena, sendo indicada a instalação de oxigênio via cateter extra nasal (2L/min).

No 17º dia após o transplante autólogo a circunferência abdominal estava em 57 cm. Iniciou com vômitos escuros associados a melena, sendo suspenso temporariamente o defibrotide. Bilirrubina total nesta data era de 2,8 mg/dL.

Dezoito dias após o transplante, o valor da bilirrubina era de 3,6 mg/dL, sendo reintroduzida a infusão do Defibrotide. Realizada paracentese e iniciada infusão contínua de furosemida. Ecografia Abdominal no 19º dia foram visualizadas inversão do fluxo da veia porta (em sentido hepatofugal) com velocidade e 13cm/s, grande quantidade de ascite, aumento do fluxo da artéria hepática compensatório e hepatomegalia.

No 22º dia após o transplante, a paciente entrou em franca insuficiência ventilatória, com grande agitação, necessitando de suporte ventilatório, sendo intubada (oro-traqueal). Bilirrubina total nesta data era de 10,2 mg/dL. Seguiu utilizando Defibrotide (total de 22 dias) e transfusão de plaquetas a cada 8h, até o 36º dia. Neste mesmo dia iniciou com febre intermitente, refratária ao uso de antitérmicos. Os exames de hemocultura identificaram *Candida parapsilosis* coletados através do cateter central. Houve também sangramento digestivo alto em grande quantidade. A dosagem de bilirrubina total era de 46 mg/dL.

No 38º dia após o transplante, apresentou sangramento digestivo alto volumoso, seguido de parada cardiorrespiratória refratária, evoluindo à óbito.

## 4.2 RELATO DE CASO 2

Paciente feminina, 12 anos, diagnóstico de Leucemia Linfoblástica de Células B em Junho de 2020. Recidiva da doença precoce em Maio de 2022 em medula óssea e sistema nervoso central. Recebeu tratamento conforme o Protocolo BFM 2009 durante 1 ano. Na recidiva, foi iniciado o Protocolo BFM 2002 REZ para Leucemia Linfoblástica Refratária/Recidivada de Alto Risco.

Na internação do Bloco R1 que consiste em Mercaptopurina, Vincristina, Metotrexato, Citarabina e PEG-Asparaginase. Conforme protocolo ser bastante mielotóxico, paciente seguiu internada para hemogramas diários, intercorrências até a recuperação.

Manteve em internação por necessidade transfusional, mucosite, dor abdominal leve e manejo de neutropenia febril. No dia 16 após o início do Bloco R1 iniciou com sintomas como taquipneia, necessidade de O<sub>2</sub> via cateter extra-nasal, hipotensão e extrema dor abdominal com necessidade de transferência para unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) por choque séptico. Iniciado Micafungina, Polimixina B, Vancomicina e Meropenem. Isolado o germe E. coli em hemocultura coletada pelo cateter central. Apresentou também aumento de bilirrubina (6,9 mg/dL) o qual foi associado ao quadro séptico.

No 20º dia após Bloco R1, paciente persiste com necessidade transfusional diária, retorno da febre, diarreia e dor abdominal, ganho de peso. Neste momento as ecografias não identificavam líquido livre (ascite), fígado de tamanho normal, sem abscessos ou lesões. A única particularidade era a presença de espessamento circunferencial difuso das alças colônicas, principalmente em colón transverso e descendente proximal compatível com diagnóstico de colite. Houve aumento de bilirrubina (10,1 mg/dL). Iniciado Nutrição Parenteral Total.

A partir do 22º dia o controle começou a apresentar um melhor controle dos níveis plaquetários e diminuição das bilirrubinas totais (8,6 mg/dL).

No 27º dia paciente inicia com piora no padrão ventilatório necessitando de ventilação não invasiva para manter saturação de O<sub>2</sub> acima de 92%, transfusão de plaquetas a cada 12h para manter as contagens acima de 20 mil (na data eram 14 mil/uL), além disto,

foi visualizado na ecografia uma distensão difusa de alças intestinais identificadas no íleo distal e no colón ascendente, compatível com tiflíte. Identificada a presença de líquido livre intra-abdominal, contendo septações especialmente no flanco. Também observado nas regiões perineais e da ulna presença de edema difuso compatível com alteração de origem inflamatória, compatível com celulite. Na data, levantada a suspeita de DVO hepática. Tomografia do dia 28 pós início do Bloco R1, evidenciou aumento do fígado. Neste dia houve aumento das bilirrubinas totais (15,6 mg/dL) e direta (10,8 mg/dL), e refratariedade plaquetária com contagens de 13 mil/uL (mesmo após 2 transfusões no dia anterior). Aumentado número de transfusões de plaquetas para a cada 8h. Solicitado a aquisição do Defibrotide pela confirmação de DVO severa, com necessidade de oxigenoterapia por pressão positiva. Iniciado melhor controle hídrico da paciente com furosemida contínua e paracentese indicada.

No 31º dia após o início do Bloco R1, prescrito e iniciado Defibrotide na dose de 6,25 mg/kg de 6/6h. Controle plaquetário do dia era 16 mil/uL e as bilirrubinas totais de 23,7 mg/dL (bilirrubinas diretas 17,3 mg/dL). Substituída a Vancomicina por Linezolida para melhor controle da febre.

Após o início do Defibrotide a paciente começou a apresentar melhora nos valores totais de bilirrubina, sendo observado uma queda progressiva diária, com melhora também da necessidade transfusional de plaquetas. No 34º dia após o início do Bloco, a dosagem de Bilirrubina total era de 16 mg/dL e plaquetas de 36 mil/uL.

No 39º dia após início do Bloco R1 recebeu alta da unidade de terapia intensiva para internação oncológica pediátrica. Suspenso defibrotide devido a presença de pequena quantidade de sangue em fezes. O controle plaquetário era de 11 mil/uL e bilirrubina total de 10 mg/dL. No 40º dia, a contagem de plaquetas estava em 51 mil/uL, reiniciado Defibrotide, sendo suspenso no 52º dia por hematúria. Os controles mostravam contagem de plaquetas em 27 mil/uL e bilirrubina total de 3,6 mg/dL. O defibrotide foi descontinuado a partir dessa data, totalizando seu uso por 21 dias.

Recebeu alta hospitalar no 80º dia pós bloco de quimioterapia R1 pós manejo infeccioso abdominal, com Bilirrubinas totais de 0,9 mg/dL e Plaquetas de 72 mil/uL, sem transfusões nos 5 dias anteriores.

## 5. DISCUSSÃO

A DVO é caracterizada pela presença de hepatomegalia congestiva dolorosa, icterícia, ascite, refratariedade transfusional plaquetária e ganho de peso devido à retenção de líquidos. Danos ao endotélio sinusoidal é o evento patológico primário em DVO, seguido por um série de processos que causam obstrução do fluxo venoso hepático, comprometimento circulatório para hepatócitos centro-lobulares e necrose hepatocelular (DeLeve, 2002).

A ocorrência de DVO Hepática é um importante indicador de toxicidade hepática associada ao tratamento quimioterápico em pacientes adultos e pediátricos com doenças malignas (Jacobs, 1979). É frequentemente associada a altas doses de quimioterapia/irradiação de corpo inteiro, em pacientes pós transplante de células tronco hematopoiéticas, uso prolongado de azatioprina, após transplante de outros órgãos (Helmy, 2006). Nos pacientes relatados em nosso estudo temos 2 situações distintas.

Caso 1 tratou um Neuroblastoma de Alto Risco e teve DVO pós transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo com condicionamento quimioterápico intenso com Bussulfano e Melfalano, assim como realizou anteriormente também a Ciclofosfamida. O uso de um regime de condicionamento mieloablativo baseado em busulfano (Bu) e ciclofosfamida (Cy) está descrito como estarem associados ao desenvolvimento de DVO (Huezo-Diaz, 2016).

Enquanto o Caso 2 tratava uma Leucemia Linfoblástica de Células B de Alto Risco Recidivado, apresentou a doença após terapia quimioterápica intensa com Mercaptopurina, Vincristina, Metotrexato, Citarabina e PEG-Asparaginase. Entretanto, a paciente já havia realizado outro tratamento quimioterápico durante 1 ano antes de recidivar doença, podendo acumular toxicidade em diversos tecidos.

Os agentes quimioterápicos que estão ligados ao DVO (sem associação de transplante hematopoiético de células tronco) incluem dacarbazina, actinomicina D, citarabina, tioguanina, terbinafina, uretano e anti-CD33, Gemtuzumabe ozogamicina, ciclofosfamida, mercaptopurina (Helmy, 2006).

O início da apresentação da DVO é anunciado por um aumento no tamanho do fígado, parte superior direita com sensibilidade no quadrante, retenção renal de sódio e peso ganho de peso, ocorrendo 10 a 20 dias após o início da terapia citorrredutora

(principalmente à base de ciclofosfamida) e posteriormente após outros esquemas mieloablativos (DeLeve, 2002).

Os pacientes então desenvolvem hiperbilirrubinemia, geralmente antes do 20º dia após exposição ao agente agressor. Alguns pesquisadores descreveram uma síndrome de “DVO tardio” após condicionamento principalmente com regimes contendo bussulfano, onde os sinais de doença hepática são reconhecidos pela primeira vez depois do 30º dia (Toh, 1999).

A abordagem para diagnóstico de DVO hepática na Pediatria consistia em avaliação de critérios de Baltimore e Seattle que critérios principalmente para adultos. Atualmente a recomendações do EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) e/ou GITMO (*Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo e Terapia Cellulare*) são os modelos diagnósticos mais indicados. O modelo de critérios diagnósticos do EBMT foi revisado para crianças e é o mais indicado para o diagnóstico pediátrico, porque é o mais sensível e permite o diagnóstico precoce incluindo os instrumentos diagnósticos mais antigos como por exemplo, modelos de Seattle e Baltimore (UpToDate).

Os modelos de Seattle e Baltimore não devem ser usados em crianças porque não respondem adequadamente por apresentações tardias e anictéricas de DVO, não incluem trombocitopenia refratária como critério diagnóstico e não levam em conta a prevalência de hepatomegalia/hiperbilirrubinemia pré-existente em muitas crianças submetidas a transplante de medula óssea.

Para o modelo EBMT necessita ter 2 critérios:

- Hepatomegalia
- Ascite confirmada por imagem
- Aumento de bilirrubina consecutivo em 3 dias(72h) ou bilirrubina maior  $\geq 2$  mg/dL em 72h
- Ganho de peso inexplicável em três dias consecutivos, apesar do uso de diuréticos, ou ganho de peso  $> 5\%$  acima do valor basal
- Trombocitopenia inexplicada refratária à transfusão ou de consumo

Os dois relatos apresentaram como primeiro achado, a plaquetopenia refratária a transfusão e em ambos no 16º dia após quimioterapia intensiva, a bilirrubina estava acima de 2 mg/dL.

Como exame diagnóstico a Ecografia Abdominal com Doppler deve ser incluído (mas não deve atrasar o diagnóstico se houverem critérios suficientes) para as crianças com suspeita de DVO hepática. É importante ter referência de base do tamanho hepático do

paciente antes do tratamento, visto que diversas crianças possuem hepatomegalia e/ou ascite pré-existentes. Portanto, as anormalidades associadas à DVO podem ser difíceis de distinguir daquelas relacionadas à doença subjacente ou outras complicações associadas ao transplante/quimioterapia intensa. Achados consistentes com DVO hepático incluem ascite, hepatomegalia, alterações da insuficiência biliar, reversão do fluxo sanguíneo da veia porta, diminuição do tamanho das veias hepáticas; e/ou índices de resistência hepática elevada (Bajwa, 2017).

Embora a biópsia hepática tenha um alto grau de especificidade no diagnóstico, os riscos associados ao procedimento, particularmente pela abordagem transjugular, mostram que esta modalidade de diagnóstico está cada vez menos sendo utilizada (Oshrine, 2011) por oferecer grande risco a um paciente que já possui uma doença de alta morbimortalidade.

A severidade da doença usualmente guia o tratamento e as medidas de suporte que serão realizadas. Segundo o EBMT (Corbacioglu, 2017), pacientes que possuam qualquer um dos critérios a seguir, são considerados como portadores de DVO severa ou muito severa (se dois ou mais critérios):

- TGO ou TGP > 5 vezes o valor de referência/acima do limite normal;
- Trombocitopenia refratária a transfusão de plaquetas por > 7 dias;
- Bilirrubina:  $\geq 2$  mg/dL ( $\geq 34$  micromol/L) que duplicou  $\leq 48$  horas;
- Ascite que requer paracentese/drenagem externa;
- Coagulação Intravascular disseminada (CIVD) ou Coagulação prejudicada;
- Função renal (taxa de filtração glomerular [TFG]): <30 mL/min;
- Necessidade de oxigênio que necessita de ventilação pulmonar invasiva (incluindo pressão positiva contínua nas vias aéreas [CPAP]);
- Início de comprometimento cognitivo/confusão mental de início súbito.

Nossos 2 pacientes apresentavam critérios de DVO severa. O Caso 1, obteve refratariedade plaquetária transfusional, aumento progressivo de bilirrubina, com ventilação mecânica, aumento de transaminases, até o momento do seu óbito, em que culminou em sangramento por provável alteração de coagulação. O Caso 2 também teve necessidade de oxigênio por CPAP, aumento de bilirrubinas e necessidade transfusional, tendo desfecho favorável.

Para esses pacientes de grande severidade de DVO hepática, além do suporte intensivo está indicado o uso do Defibrotide, uma droga indicada que atua de diversas formas, principalmente relacionadas à hemostasia, assim como sobre o endotélio, impedindo a dano



endotelial associado ao transplante de células hematopoiéticas e com efeito deletério de imunossupressores (Carmona, 2013). Há conhecimento limitado sobre farmacocinética, farmacodinâmica e mecanismos de ação do Defibrotide (Fischer, 1993), entretanto, existem duas propriedades distintas da medicação (proteção endotelial e restauração do equilíbrio trombotico-fibrinolítico) fundamentais para atuar no tratamento da síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), uma complicação com risco de vida associada ao transplante de células tronco hematopoiéticas e a regimes quimioterápicos intensos (Carreras, 2000). Seu tratamento consiste em infundir a dose de 6,25 mg/kg a cada 6 horas por via intravenosa, durante o período de 21 dias ou até resolução das anormalidades clínicas e laboratoriais (UpToDate). O uso profilático normalmente não é utilizado na prática. O defibrotide profilático está associada a reduções de incidência, gravidade e mortalidade atribuíveis a DVO e toxicidade modesta, mas sem melhora na sobrevida geral (OS) (Zhang, 2012).

Os pacientes relatados no presente estudos utilizaram defibrotide por 22 dias e 21 dias (caso 1 e caso 2 respectivamente). O seu uso no caso 2 contribuiu com melhora importante nos parâmetros da paciente, reduzindo a gravidade.

Apesar da medicação ter sido liberada pela ANVISA em 2017, no Brasil seu uso é bastante restrito a casos muito severos devido ao alto custo. Portanto, torna-se essencial a profilaxia (com Ursacol), avaliações seriadas de exames de imagem (ecografia com Doppler Abdominal), bioquímica e avaliação adequada tanto hematológica como do exame físico, peso diário e circunferência abdominal.

## 6. CONCLUSÃO

A DVO hepática na pediatria é um grande desafio, pois seu diagnóstico pode ser confundido por condições que mimetizam infecção pós regimes de quimioterapia intensiva tais como o transplante de medula óssea, determinando um atraso que pode ter repercussões importante para o paciente. Aplicar medidas básicas como peso diário e circunferência abdominal para os pacientes com protocolos que possam gerar risco de lesão endotelial sinusoidal e ter parâmetros de base (ecográfica, bilirrubina ao início do tratamento) contribuem para o diagnóstico precoce.

O tratamento pode ter empecilhos devido ao alto custo da medicação de primeira linha que não é disponibilizada com facilidade em todos os centros do país. Portanto, o planejamento (de quais medidas e tratamento do paciente) de cada unidade de saúde transplantadora conforme as condições deve ser efetuado antes dos regimes intensos quimioterápicos de indivíduo.

A ecografia é uma ferramenta importante, mas o tratamento não deve se retardar por ausência de achados ecográficos concomitantes, se houver a presença de critérios do EBMT positivos para a doença.

Finalizando, a suspeita clínica com confirmação dos critérios pelo EBMT associado à presença de fatores de risco, devem ser suficientes para se instituir os cuidados adequados aos pacientes oncológicos pediátricos. Da mesma forma, quando a severidade dessa patologia com alto risco de morbimortalidade for documentada, o tratamento com Defibrotide está associado a melhores resultados.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Bajwa RPS, Mahadeo KM, Taragin BH, et al. Consensus Report by Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators and Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium Joint Working Committees: Supportive Care Guidelines for Management of Venous Occlusive Disease in Children and Adolescents, Part 1: Focus on Investigations, Prophylaxis, and Specific Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23:1817.
2. Boztug H, Sykora KW, Slatter M, Zecca M, Veys P, Lankester A et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation analysis of treosulfan conditioning before hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 139–148.
3. Carmona A, Diaz-Ricart M, Palomo M, et al. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(10): 1439-1445.
4. Carreras E. Venous occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2000;64(5):281-291
5. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 1495–1502.
6. Cefalo MG, Maurizi P, Arlotta A, Scalzone M, Attina G, Ruggiero A et al. Hepatic venous occlusive disease: a chemotherapy-related toxicity in children with malignancies. *Paediatr Drugs* 2010; 12: 277–284

7. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, Dignan F, Gibson B, Guengoer T, Gruhn B, Lankester A, Locatelli F, Pagliuca A, Peters C, Richardson PG, Schulz AS, Sedlacek P, Stein J, Sykora KW, Toporski J, Trigos E, Vetteranta K, Wachowiak J, Wallhult E, Wynn R, Yaniv I, Yesilipek A, Mohty M, Bader P. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Feb;53(2):138-145.
8. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis*. 2002;22(1):27-42
9. Eissner G, Multhoff G, Gerbitz A, et al. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: protective effect of defibrotide. *Blood* 2002; 100: 334–40.
10. Fisher J, Johnston AM, Holland TK, et al. Pharmacokinetics, absorption, distribution and disposition of [125I]-defibrotide following intravenous or oral administration in the rat. *Thromb Res*. 1993;70(1):77-90.
11. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 11–25
12. Huez-Diaz Curtis P, Uppugunduri CR, Muthukumaran J, Rezgui MA, Peters C, Bader P et al. Association of CTH variant with sinusoidal obstruction syndrome in children receiving intravenous busulfan and cyclophosphamide before hematopoietic stem cell transplantation. *Pharmacogenomics J* (e-pub 25 October 2016)
13. Jacobs P, Miller JL, Uys CJ, et al. Fatal veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy, whole-body irradiation and bone marrow transplantation for refractory acute leukemia. *S Afr Med J* 1979; 55: 5-10

14. Richardson P, Guinan E. The pathology, diagnosis, and treatment of hepatic veno-occlusive disease: current status and novel approaches. *Br J Haematol* 1999; 107: 485–93.
15. Oshrine B, Lehmann LE, Duncan CN. Safety and utility of liver biopsy after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: e92–e97
16. Toh HC, McAfee SL, Sackstein R, et al. Late onset venoocclusive disease following high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24: 891–895
17. Zhang L, Wang Y, Huang H, et al. Defibrotide for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Clin Transplant*. 2012;26(4):511. Epub 2012 Mar 20.