

CAPÍTULO 9

O IMPACTO DO DEFIBROTIDE NA SÍNDROME DE OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL NO PÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Data de submissão: 21/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Mírian Cezar Mendes

Universidade Federal do Ceará

Fortaleza- Ceará

<http://lattes.cnpq.br/2148457707681965>

Carla Monique Lopes Mourão

Universidade Federal do Ceará

Fortaleza – Ceará

<http://lattes.cnpq.br/1416646105289083>

Francisco Ricael Alexandre

Enfermeiro especialista em Unidade
Terapia Intensiva, Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3490015971826580>

RESUMO: A síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS) também representa uma importante complicaçāo do TCTH e com índices de até 13% dos casos. Os sinais e sintomas clínicos característicos de SOS incluem ganho de peso, hiperbilirrubinemia, ascite e hepatomegalia dolorosa. O defibrotide é o único medicamento registrado para o tratamento de SOS moderada/grave; é uma mistura de polidesoxirribonucleotídeos, derivados da mucosa intestinal suína. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido. Dessa forma, objetiva-se identificar na literatura os efeitos do defibrotide na síndrome obstrutiva sinusoidal e o seu impacto na morbimortalidade dos

pacientes diagnosticados no pós-TMO. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de busca eletrônica nas seguintes bases de dados: Centro Latino-Americanano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane Library, PubMed, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e SCOPUS. Quanto aos critérios de inclusão, foram selecionados artigos completos disponíveis eletronicamente em português, inglês e espanhol, no período de janeiro a outubro de 2024, que abordassem o tema no título, resumo ou descritores. Na metodologia proposta e com a estratégia de busca utilizada, foram encontrados 460 artigos nas bases de dados selecionadas. Com a leitura na íntegra dos artigos após as etapas de seleção e inclusão, 11 artigos foram elegíveis para esta revisão integrativa. A SOS tem uma incidência variável, influenciada por fatores como o tipo de transplante e o regime de condicionamento. O diagnóstico precoce é essencial, e os critérios do Grupo Europeu de Transplante de Sangue e Medula Óssea (EBMT) 2023 destacam a bilirrubina elevada como indicador chave. O tratamento com defibrotide tem mostrado eficácia, especialmente quando iniciado precocemente, melhorando as taxas de

sobrevida. A profilaxia com defibrotide também reduz a incidência de SOS, sendo custo-efetiva, especialmente em pacientes de alto risco. Esses achados reforçam a importância de um diagnóstico precoce e de terapias adequadas para melhorar os resultados clínicos e reduzir os impactos da SOS.

PALAVRAS-CHAVE: transplante de medula óssea; doença veno-obstrusiva hepática; medicamentos inovadores.

THE IMPACT OF DEFIBROTIDE ON SINUSIDAL OBSTRUCTION SYNDROME POST BONE MARROW TRANSPLANT: INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Sinusoidal Obstruction Syndrome (SOS) also represents a significant complication of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), with incidence rates of up to 13%. The characteristic clinical signs and symptoms of SOS include weight gain, hyperbilirubinemia, ascites, and painful hepatomegaly. Defibrotide is the only registered drug for the treatment of moderate/severe SOS; it is a mixture of polidesoxyribonucleotides derived from porcine intestinal mucosa. Its mechanism of action is not yet fully understood. Thus, the objective of this study is to identify in the literature the effects of SOS and its impact on morbidity and mortality in patients diagnosed post-HSCT. This study is an integrative review. The bibliographic survey was conducted through electronic search in the following databases: Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (LILACS), Cochrane Library, PubMed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), and SCOPUS. Regarding inclusion criteria, full-text articles available electronically in Portuguese, English, and Spanish, from January to October 2024, were selected if they addressed the topic in the title, abstract, or descriptors. Using the proposed methodology and search strategy, 460 articles were found in the selected databases. After the selection and inclusion steps, 11 articles were eligible for this integrative review. SOS has a variable incidence, influenced by factors such as the type of transplant and the conditioning regimen. Early diagnosis is essential, and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 2023 criteria highlight elevated bilirubin as a key indicator. Treatment with defibrotide has shown effectiveness, particularly when started early, improving survival rates. Prophylaxis with defibrotide also reduces the incidence of SOS, being cost-effective, especially in high-risk patients. These findings reinforce the importance of early diagnosis and appropriate therapies to improve clinical outcomes and reduce the impacts of SOS.

KEYWORDS: bone marrow transplant; veno-occlusive liver disease; innovative drugs.

INTRODUÇÃO

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo, configurando 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 (INCA, 2022). Os cânceres hematológicos são altamente incidentes no Brasil e no mundo. Segundo dados da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) da OMS, 1.186.598 novos casos de câncer hematológico e 644.609 mortes ocorreram em todo o mundo em 2018. No Brasil, ocorreram 134.860 novos casos com 74.092 mortes (Marques *et al*, 2021).

O Transplante Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), é um tratamento indicado para diversos tipos de neoplasias hematológicas, como leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, e outras doenças hematológicas autoimunes e imunodeficiências. As células progenitoras hematopoiéticas podem ser obtidas de diferentes fontes: medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical. Os TCTHs são basicamente divididos em alogênicos e autólogos. O transplante alogênico é aquele em que as células são oriundas de um doador externo, seja de um membro da família ou de bancos de células-tronco hematopoiéticas formados a partir de doadores voluntários e, portanto, não parentados. O autólogo, por sua vez, utiliza células progenitoras do próprio paciente, previamente coletadas, e que podem ser infundidas imediatamente ou criopreservadas. Em ambas, o receptor recebe as células por meio de uma transfusão, ou seja, as células-mãe, ou progenitoras do sangue, são colhidas, tratadas em laboratório e, posteriormente, transfundidas ao paciente (Magedanz *et al.*, 2022).

Como preparo para receber a infusão de células-tronco hematopoiéticas, o paciente recebe quimioterapia e/ou radioterapia, para erradicar sua doença de base, desencadeando a aplasia medular, para reconstituição de uma nova medula. Essa terapêutica é composta por quatro fases: condicionamento, infusão, aplasia e recuperação medular. Nesse período, o paciente está constantemente exposto a tecnologias invasivas, procedimentos médicos complexos, e tratamentos que aumentam seu estado de imunossupressão e resistência antimicrobiana. (Izu *et al.*, 2021).

As complicações infecciosas são responsáveis pela maior parte da morbimortalidade após o TCTH. Ademais, a doença aguda do enxerto contra o hospedeiro e o desenvolvimento de diabetes mellitus após o TCTH alogênico, bem como a microangiopatia trombótica também foram relatados. Além disso, a síndrome obstrutiva sinusoidal também representa uma importante complicaçāo do TCTH e com índices de até 13% dos casos. (Souza *et al.*, 2020).

A Síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) é uma complicaçāo potencialmente fatal do transplante de células hematopoiéticas (TCTH). A falência de múltiplos órgãos (MOF) está associada a forma mais grave de SOS, e sem aviso prévio e intervenção, a SOS com MOF pode resultar em uma taxa de mortalidade de > 80%. O risco individual depende de uma série de fatores de risco, os relacionados ao paciente (por exemplo, idade do paciente, o transplante após recidiva da doença, índice de comorbidade), os fatores relacionados a função hepática (por exemplo, exposição prévia a medicamentos hepatotóxicos) e os relacionados ao TCTH. Baseado em quimioterapia mieloablativa, condicionamento ou quimioterapia em altas doses no tratamento de doenças hematológicas malignas tem sido implicado em taxas mais altas de SOS. No entanto, regimes de condicionamento de intensidade reduzida não elimina o risco de desenvolver tal complicaçāo (Mohy *et al.*, 2022).

Os sinais e sintomas clínicos característicos de SOS incluem ganho de peso, hiperbilirrubinemia, ascite e hepatomegalia dolorosa. E se desenvolve por meio de uma cascata progressiva de eventos fisiopatológicos que geram um estado pró-trombótico-hipofibrinolítico. A lesão tóxica inicial ocorre nas células endoteliais sinusoidais e nos hepatócitos na zona 3 do ácido do fígado, causando a ativação das células endoteliais,

que por sua vez desencadeia e suporta uma resposta inflamatória. As células endoteliais sinusoidais lesionadas arredondam-se e desprendem-se da parede endotelial, comprometendo sua integridade e permitindo o extravasamento de sangue para o espaço de Disse, o que leva à trombose e compressão extraluminal dos vasos sinusoidais. A lesão das células endoteliais também leva à regulação positiva das vias pró-trombóticas, resultando em ativação plaquetária, agregação e trombose sinusoidal. Esses desenvolvimentos causam maior deterioração da vasculatura pode ocorrer disfunção endotelial profunda, acompanhada de liberação de citocinas e inflamação, com subsequente hipertensão portal pós-sinusoidal e potencial para síndrome hepatorenal, que se manifesta como MOF e pode progredir rapidamente levando à morte (Karagun *et al.*, 2020). Os novos critérios diagnósticos do Grupo Europeu de Transplante de Sangue e Medula Óssea (EBMT) visam predominantemente aspectos clínicos que não foram considerados até o momento, enfatizam a velocidade de progressão da doença e a instabilidade hemodinâmica confirmada pela ultrassonografia (uma avaliação mais objetiva de hepatomegalia ou ascite). A hiperbilirrubinemia, assim como a hepatomegalia e a ascite, são condições pré-transplante frequentes. Para o diagnóstico de SOS, medidas basais precisas pré-TCTH do fígado e da ascite são obrigatórias. A trombocitopenia refratária pós-transfusão (RT) é agora cada vez mais reconhecida como um preditor sensível de SOS e foi, portanto, integrada aos novos critérios de EBMT. Tomados em conjunto, os critérios diagnósticos revisados justificam as diferenças em vários aspectos da doença entre crianças e adultos e oferecem potencial para diagnóstico precoce (Füssiová *et al.*, 2023).

A ênfase da EBMT na intervenção precoce no tratamento de SOS foi em parte motivada pela recente disponibilidade de terapia eficaz para esta síndrome. O defibrotide está agora aprovado nos Estados Unidos para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com SOS hepático com disfunção renal ou pulmonar pós-TCTH (Karagun *et al.*, 2021).

O defibrotide é o único medicamento registrado para o tratamento de SOS moderada/grave; é uma mistura de polidesoxirribonucleotídeos, principalmente de fita simples, derivados da mucosa intestinal suína. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido. Os oligonucleotídeos interagem com proteínas de ligação à heparina, como os fatores de crescimento de fibroblastos, que exercem efeitos fibrogenéticos e angiogenéticos com a estabilização endotelial. Além disso, a defibrotide atua como medicamento antitrombótico e profibrinolítico; reduz a adesão e ativação plaquetária, sem efeitos anticoagulantes sistêmicos, por meio da inibição do PAI-1, da trombina e do processo de adesão leucocitária (via inibição da expressão da selectina P), e diminui a permeabilidade vascular e a apoptose devido a inibidores de calcineurina e quimioterapia, sem interferir no efeito antitumoral das drogas citotóxicas. Devido à capacidade da defibrotide de proteger o endotélio de danos tóxicos, inflamatórios e isquêmicos, seu potencial uso terapêutico foi testado, há algumas décadas, em vários distúrbios vasculares, como tromboflebite, na profilaxia pós-cirúrgica de trombose venosa profunda e doenças arteriais periféricas com benefícios significativos. Tem sido utilizado, mesmo de forma fundamental, no infarto agudo do miocárdio, na reoclusão coronária pós-trombólise, dano isquêmico do fígado,

microangiopatia diabética e fenômeno de Reynaud (Bonifazi *et al.*, 2020).

Assim, os estudos sobre o impacto do defibrotide na SOS no Pós-TMO têm relevância para o manejo efetivo e precoce no diagnóstico e na disponibilidade do defibrotide no Sistema Único de Saúde (SUS).

Dessa forma, objetiva-se identificar na literatura os efeitos do defibrotide na Síndrome obstrutiva Sinusoidal e o seu impacto na morbimortalidade em pacientes adultos diagnosticados no pós- TCTH.

MÉTODOS

O presente estudo tratou-se de uma revisão integrativa realizada para identificar o impacto do defibrotide na síndrome de obstrução sinusoidal no Pós - Transplante de Medula Óssea.

A revisão integrativa segue os mesmos princípios metodológicos preconizados ao desenvolver pesquisas. As etapas são: elaboração da pergunta da revisão; busca e seleção dos estudos primários; extração de dados dos artigos; avaliação crítica das literaturas primárias incluídas; síntese do resultado da revisão e apresentação do método. (Mendes *et al.*, 2019).

O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de busca eletrônica nas seguintes bases de dados: *Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde* (LILACS), Cochrane Library, PubMed, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e SCOPUS.

Quanto aos critérios de inclusão, foram selecionados artigos completos disponíveis eletronicamente em português, inglês e espanhol, no período de janeiro a outubro de 2024, que abordassem o tema no título, resumo ou descritores. Os critérios de exclusão foram: cartas ao editor; relatos de caso; editoriais; artigos duplicados; artigos publicados em outros idiomas que não português, inglês ou espanhol antes de 2021; e aqueles que não abordassem o tema diretamente.

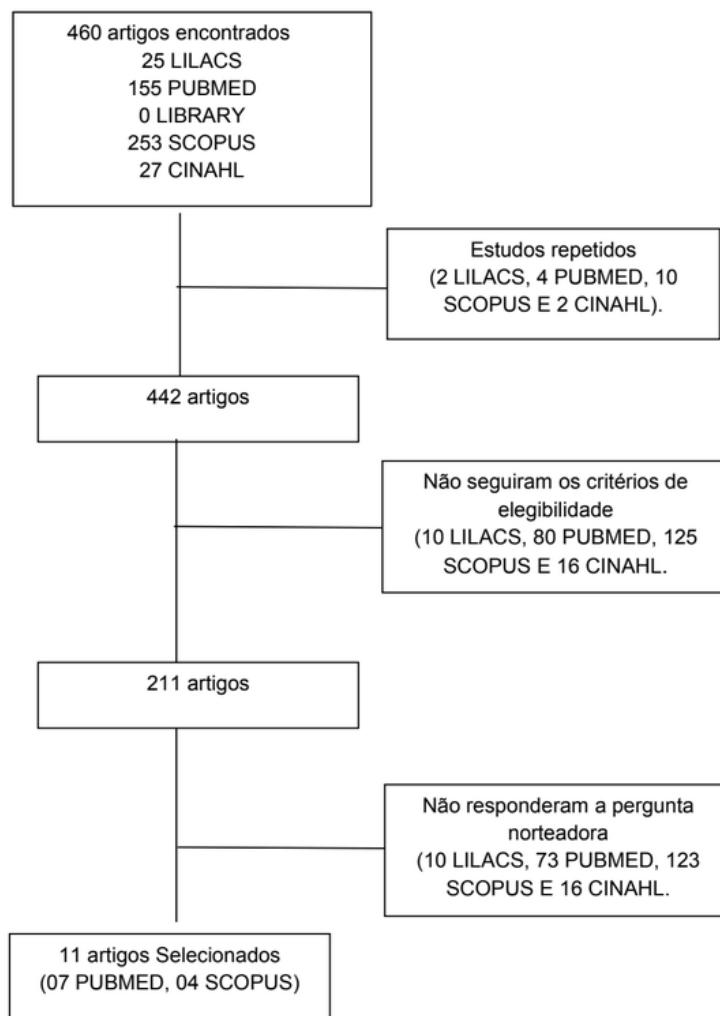
Os artigos foram pesquisados utilizando os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCs) como critérios de investigação: defibrotide *and* síndrome sinusoidal obstrutiva *or* TCTH *and* defibrotide *or* TCTH *or* defibrotide.

Após a seleção dos artigos, foram definidas as informações a serem extraídas dos estudos. O software utilizado foi o Microsoft Office Excel 2010, e as seguintes variáveis foram extraídas: título do artigo, ano de publicação, país, base de dados, nome do periódico, delineamento do estudo, intervenção, desfecho e nível de evidência. O nível de evidência dos artigos foi avaliado como base na classificação proposta por (Melnyk e Fineout-Overholt, 2005).

RESULTADOS

Na metodologia proposta e com a estratégia de busca utilizada, foram encontrados 460 artigos nas bases de dados selecionadas. Com a leitura na íntegra dos artigos após as etapas de seleção e inclusão, 11 artigos foram elegíveis para esta revisão integrativa.

Os resultados de cada etapa de seleção dos artigos estão representados na imagem abaixo (Figura 1).



Dentre a amostra de 11 artigos incluídos nesta revisão, 7 (63,636%) foram procedentes da base PUBMED, 4 (36,364%) da SCOPUS.

Desses estudos, todos são de instituições estrangeiras publicados em periódicos internacionais, três deles são dos EUA; dois são da Austrália; um da França; um da Alemanha; um da Suíça; um da Itália; um da Espanha; e um da Turquia. A predominância dos estudos foi no idioma inglês, sendo todos neste idioma. Não foram identificados artigos no idioma português e espanhol.

A partir da classificação do nível de evidência, foram identificados principalmente estudos nos níveis de evidência II, III e IV e V, sendo representados por 7 estudos de nível de evidência III, 1 estudo de nível de evidência II, 1 estudo de nível de evidência IV

e 02 estudos de nível de evidência V. Neste estudo não se identificou estudos no nível de evidência VI, baseado em (Melnyk BM, Fineout-Overholt, 2005).

A distribuição completa dos artigos selecionados para esta revisão integrativa é apresentada no quadro. (Quadro 1).

	TÍTULO	ANO/ PAÍS	DELINAMENTO	INTERVENÇÃO	DESFECHO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
I	Defibrotide: real-world management of veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome after stem cell transplant.	2022, EUA.	Estudo de coorte retrospectivo: n= 28 pacientes.	Avaliar a eficácia da defibrotida representada pela sobrevida no dia 100 e resolução do SOS. E descrever e avaliar eventos adversos relacionados ao tratamento.	A resolução completa da SOS foi observada em 21 pacientes (75%), com um tempo médio de resolução de 14 dias (variação, 2-106 dias). Todos os pacientes que receberam defibrotide apresentaram pelo menos 1 evento adverso.	NÍVEL III
II	Defibrotide Shows Efficacy in the Prevention of Sinusoidal Obstruction Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study	2022, SUÍÇA.	Estudo de coorte retrospectivo: n= 237 pacientes consecutivos que foram submetidos a transplante entre 1999 e 2009 por doenças hematológicas e receberam defibrotide intravenosa como profilaxia. Esta coorte foi comparada a 241 pacientes tratados antes de 1999 ou depois de 2009.	Analisou o resultado consecutivos dos pacientes que receberam defibrotide como profilaxia SOS durante o TCTH alógênico.	A análise multivariada, realizada levando em consideração fatores clínicos conhecidos por influenciar o risco de SOS confirmou o impacto favorável da defibrotide na SOS.	NÍVEL III
III	Real-world use of defibrotide for veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome: the DEFIFrance Registry Study	2022, FRANÇA.	Estudo de coorte observacional retrospectivo: n= 820 pacientes.	Avaliou a eficácia e a segurança em pacientes que receberam defibrotide	Demostrou eficácia e segurança favoráveis da defibrotide para o tratamento de pacientes com SOS, e dados adicionais sobre o uso da defibrotide no mundo real são benéficos para apoiar ainda mais seu uso na prática clínica.	NÍVEL IV
IV	Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	2020, ITÁLIA.	Estudo de revisão sistemática.	Revisou a patogênese, a aparência clínica e os critérios diagnósticos, os fatores de risco, a profilaxia e o tratamento do VOD que ocorre pós-TCTH.	Observou a importância do conhecimento sobre os fatores de risco que levará a uma abordagem mais personalizada para a prevenção e o tratamento da VOD/SOS.	NÍVEL V
V	Analysis of Time to Complete Response after Defibrotide Initiation in Patients with Hepatic Veno-Occlusive Disease/ Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation.	2021, EUA.	Estudo observacional retrospectivo: n= analisou dados de 3 estudos: um estudo de acesso expandido, um estudo randomizado de determinação de dose de fase 2 e um estudo historicamente controlado de fase 3.	Avaliou o tempo necessário para que os pacientes com SOS pós-TCH atinjam uma RC.	Destacou a importância de administrar a terapia com defibrotide até que os sinais e sintomas de SOS tenham desaparecido e continuar a defibrotide além do mínimo recomendado de 21 dias, se necessário.	NÍVEL III

VI	Cost-effectiveness analysis of defibrotide in the treatment of patients with severe veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome with multi-organ dysfunction following hematopoietic cell transplantation in Spain.	2021, ESPANHA.	Estudo de análise retrospectiva.	Buscou determinar o custo-efetividade da defibrotide para o tratamento de pacientes que desenvolvem SOS grave pós-TCTH na Espanha.	Demonstrou que a terapia com defibrotide fornece um ganho substancial de QALYs para pacientes com SOS grave tornando a defibrotide um tratamento custo-efetivo nesse cenário, apesar de seu custo mais alto na fase aguda.	NÍVEL III
VII	Incidence of Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease and Treatment with Defibrotide in Allogeneic Transplantation: A Multicenter Australasian Registry Study.	2023, AUS-TRÁLIA.	Estudo de coorte retrospectivo: n= 3346 pacientes.	Buscou Identificar a incidência de SOS e os padrões de uso de defibrotide.	Indicou que a defibrotide deve ser rotineiramente considerada como uma opção farmacológica nas recomendações de consenso para o manejo de SOS grave, com mais pesquisas necessárias para determinar seu uso no contexto de moderado e na profilaxia.	NÍVEL III
VIII	Effectiveness of defibrotide in the prevention of hepatic venoocclusive disease among adult patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation: A retrospective single center experience.	2022, TURQUIA.	Estudo de coorte retrospectivo: n= 56 pacientes.	Avaliou o impacto da defibrotide na incidência de SOS em nosso centro até o 30º dia pós-transplante entre pacientes que foram tratados com HCT alógênico (alo-HCT).	O presente estudo pode ser aceito como um esforço para definir o uso ideal do Defibrotide na prevenção de VOD/SOS.	NÍVEL III
IX	A Systematic Review and MetaAnalysis of Studies of Defibrotide Prophylaxis for VenoOcclusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome.	2022, USA.	Estudo do tipo meta-análise. 24 estudos atenderam aos critérios de inclusão para a análise.	Estimou o risco de síndrome de obstrução sinusoidal após profilaxia com defibrotide intravenosa.	Sugere uma baixa incidência de SOS após profilaxia IV com defibrotide em 5%, independentemente da faixa etária (5% em adultos).	NÍVEL II
X	Incidence of Anicteric Veno-Occlusive Disease/ Sinusoidal Obstruction Syndrome and Outcomes with Defibrotide following Hematopoietic Cell Transplantation in Adult and Pediatric Patients.	2020, ALEMANHA.	Estudo do tipo Observacional: n= 1000 pacientes.	Avaliou a sobrevida em pacientes adultos e pediátricos tratados com defibrotide.	Em adultos, a sobrevida estimada no dia 100 foi maior em pacientes com bilirrubina <2 mg/dL em comparação com aqueles com bilirrubina 2 mg/dL	NÍVEL III
XI	ANZTCT practice statement: sinusoidal obstruction syndrome/ veno-occlusive disease diagnosis and management.	2024, AUS-TRÁLIA.	Estudo de revisão sistemática.	Resumiu as evidências atuais para o diagnóstico, prevenção e tratamento de SOS e fornece recomendações para SOS no contexto da prática clínica contemporânea.	O tratamento precoce com defibrotide demonstrou aumentar a chance de sobrevida, juntamente com a diminuição dos custos gerais de saúde	NÍVEL V

Quadro 1. Distribuição dos estudos incluídos na revisão integrativa segundo título, ano, país, delineamento, intervenção, desfecho e nível de evidência.

DISCUSSÃO

A Síndrome Obstrutiva Sinusoidal (SOS) apresenta uma incidência altamente variável, que pode variar de 0 a 60%, dependendo de vários fatores, sendo os mais relevantes o tipo de transplante, a idade dos pacientes e a intensidade do regime de condicionamento. A literatura aponta que a incidência é mais alta entre pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, em comparação com os TCTH autólogos. Além disso, pacientes mais jovens apresentam maior risco de desenvolver SOS, e regimes de condicionamento mais intensivos, como o uso de bussulfano em doses elevadas, também aumentam o risco (Chalandon *et al.*, 2022) ¹⁰. Observa-se uma tendência de diminuição da incidência da síndrome, possivelmente devido à menor utilização de regimes de condicionamento mieloablativo (MAC), melhorias nos cuidados de suporte e inovações nas tecnologias de transplante de medula óssea.

No tocante aos critérios diagnósticos, os critérios atualizados da *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) de 2023, embora com algumas semelhanças com os critérios de Seattle e Baltimore, apresentam uma diferenciação importante: a utilização da hiperbilirrubinemia como critério diagnóstico. De acordo com os critérios da EBMT, para um diagnóstico “provável” de SOS, é necessário que o paciente apresente pelo menos dois dos seguintes sinais: bilirrubina ≥ 2 mg/dL, hepatomegalia dolorosa, ganho de peso $> 5\%$, ascite, e evidências de SOS em ultrassonografia e/ou elastografia (Fleming *et al.*, 2024) ¹¹. Essa categoria foi introduzida para abordar a observação de que, cerca de 23% dos pacientes com TCTH que desenvolvem SOS não atingem o limiar de bilirrubina de 2 mg/dL no momento do diagnóstico, podendo, portanto, serem excluídos da terapia precoce com defibrotide. Os critérios diagnósticos clínicos da EBMT também exigem níveis elevados de bilirrubina (≥ 2 mg/dL) para confirmação do diagnóstico clínico, enquanto a SOS comprovada requer confirmação histológica ou hemodinâmica (*Gradiente de Pressão Venosa Hepática -HVPG*) ≥ 10 mmHg.

Em relação ao tratamento, a abordagem terapêutica para SOS é predominantemente de suporte, mas o uso de defibrotide tem se mostrado eficaz, especialmente em casos moderados e graves. Embora haja estudos retrospectivos que sugerem um papel profilático para a defibrotide, particularmente em pacientes de alto risco, as evidências ainda não são definitivas. Alguns estudos, como o de (Bonifazi *et al.*, 2020) ¹², indicam que, apesar da falta de evidências claras sobre sua eficácia como profilática, a terapia com defibrotide tem mostrado benefícios terapêuticos substanciais em casos diagnosticados precocemente.

Por outro lado, uma meta-análise conduzida por (Corbacioglu *et al.*, 2022) ¹³, que incluiu pacientes adultos e pediátricos, demonstrou uma redução significativa na incidência de SOS após profilaxia com defibrotide, com uma redução no risco relativo de 0,30 em comparação com os controles. Esses dados oferecem suporte à hipótese de que a profilaxia com defibrotide pode ser eficaz na redução da incidência de SOS, particularmente em pacientes adultos de alto risco. No estudo DEFIFrance, que avaliou pacientes tratados com defibrotide para profilaxia, 20% dos pacientes desenvolveram SOS, mas esses pacientes apresentaram uma redução do risco de 70% de mortalidade quando comparados aos controles (Mohty *et al.*, 2022) ¹⁴.

A sobrevida após o início do tratamento com defibrotide também apresenta resultados promissores. Em um estudo realizado na Alemanha, que avaliou pacientes pós-TCTH com SOS tratados com defibrotide, a sobrevida estimada no dia 100 foi de 62% entre os pacientes tratados, com uma taxa de sobrevida significativamente maior (87%) para aqueles com bilirrubina <2 mg/dL (Corbacioglu, *et al.*, 2020)^x. Isso reflete a importância de realizar o diagnóstico precoce e o início rápido do tratamento com defibrotide para otimizar os resultados clínicos. Esses achados são consistentes com os resultados de outros estudos que mostram que a terapia precoce com defibrotide está associada a melhores taxas de remissão e sobrevida (Richardson *et al.*, 2021)^v.

Em termos de dose e duração do tratamento, a recomendação é de 6,25 mg/kg a cada 6 horas (25 mg/kg/dia), por um período mínimo de 21 dias, continuado até a resolução dos sinais e sintomas de SOS. Estudos demonstraram que os pacientes que atingiram remissão completa (RC) após o tratamento com defibrotide apresentaram uma taxa de sobrevida significativamente maior, com mais de 90% de sobrevida no dia 100 após o transplante, em comparação com menos de 40% entre os pacientes cuja doença não foi resolvida (Richardson *et al.*, 2021)^v. Esses dados reforçam a importância de continuar o tratamento até a resolução completa da SOS para maximizar as chances de sobrevivência.

Adicionalmente, a custo-efetividade da terapia com defibrotide também é um aspecto relevante. Em um estudo realizado por (Kayikci *et al.*, 2020)^{viii}, a terapia com defibrotide foi considerada uma alternativa custo-efetiva em comparação com os cuidados de suporte convencionais para pacientes com SOS grave, uma vez que o custo do tratamento com defibrotide foi considerado relativamente baixo em relação aos custos elevados do transplante e do manejo de complicações pós-TCTH.

Porém, a falta de consenso sobre a classificação dos estágios de gravidade da SOS (leve, moderado, grave) ainda representa um desafio, dificultando a interpretação e comparação de estudos sobre terapias profiláticas ou terapêuticas. (Chalandon *et al.*, 2022)ⁱⁱ ressaltam que essa ausência de um consenso claro também complica a análise dos efeitos do tratamento precoce e da definição de uma estratégia profilática eficaz.

A sobrevida no dia 100 pós-transplante para pacientes adultos com SOS foi de 51,8% para aqueles tratados com defibrotide, em comparação com 71,4% para os que não receberam a terapia (Coutsouvelis *et al.*, 2023)^{vii}. Isso sugere que o tratamento com defibrotide, quando iniciado tarde, pode ser menos eficaz em comparação com o início precoce da terapia, reforçando a necessidade de estratégias de diagnóstico precoce e intervenção rápida.

Finalmente, a prevenção continua sendo a estratégia mais eficaz para a SOS, não só em termos de seleção do regime de condicionamento, mas também pela melhoria do padrão de cuidados durante o TCTH. Embora o tratamento de SOS grave ainda seja desafiador, os critérios diagnósticos atualizados e a possibilidade de uso precoce de defibrotide oferecem novas perspectivas para melhorar o manejo e os resultados para pacientes com SOS pós-TCTH (Fleming *et al.*, 2024)^{xii}.

CONCLUSÃO

Os dados analisados neste estudo sugerem que a definição clara dos critérios para o diagnóstico da síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS) e o seu seguimento rigoroso são essenciais para a detecção precoce da doença, permitindo intervenções mais eficazes e, consequentemente, diminuindo a gravidade dos casos. A profilaxia, quando administrada de maneira oportuna, mostrou-se eficaz na redução da incidência de SOS. Além disso, o uso de defibrotide em pacientes com SOS moderada ou grave tem demonstrado uma redução significativa na mortalidade, desde que iniciado precocemente, levando em consideração os fatores de risco associados ao desenvolvimento da síndrome. Apesar das altas taxas de mortalidade ainda presentes, a terapia com defibrotide se revela promissora, as evidências científicas sugerem que os benefícios do defibrotide superam os custos, especialmente diante da gravidade da condição. Esses achados reforçam a importância de um diagnóstico precoce e de terapias adequadas para melhorar os resultados clínicos e reduzir os impactos da SOS.

REFERÊNCIAS

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. **INCA**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 15 jan. 2024.

MARQUES, A. C. B., et al. **Avaliação da qualidade de vida três anos após transplante de células-tronco hematopoiéticas**. Revista da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo, v. 55, e20200270, 2021. DOI: 10.1590/1980-220X-REEUSP-2020-0270. s.d.

MAGEDANZ, L., et al. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas: iniquidades na distribuição em território brasileiro**, 2001 a 2020. Ciência & Saúde Coletiva, São Paulo, v. 27, n. 8, p. 3239-3247, 2022. DOI: 10.1590/1413-81232022278.03142022. s.d.

IZU, M., et al. **Cuidados de enfermagem com pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas**. Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo, v. 34, eAPE02892, 2021. DOI: 10.37689/actaape/2021AR02892. s.d.

SOUZA, T. F., et al. **Complicações após transplante de medula óssea**. Hematologia, Transfusão e Terapia Celular, Rio de Janeiro, v. 42, supl. 2, p. 297-298, nov. 2020. DOI: 10.1016/j.hct.2020.10.495. s.d.

MOHTY, M., et al. **Real-world use of defibrotide for veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome: the DEFIFrance Registry Study**. Bone Marrow Transplantation, v. 58, n. 2, p. 367-376, 2023. DOI: 10.1038/s41409-022-01900-6. s.d.

KARAGUN, B. S., et al. **A profilaxia da doença veno-oclusiva hepática/síndrome de obstrução sinusoidal com desfibrotida após transplante de células-tronco hematopoiéticas em crianças: experiência de centro único**. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, v. 44, n. 1, p. e35-e39, jan. 2022. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002379. s.d.

FÜSSIOVÁ, M., et al. **A importância dos novos critérios da EBMT no diagnóstico da doença hepática veno-oclusiva em crianças**. Journal of Clinical Medicine, Basel, v. 12, n. 3, p. 826, 2023. DOI: 10.3390/jcm12030826. s.d.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** Texto & Contexto - Enfermagem, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, out.-dez. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ>. s.d.

MENDES, K. D. S., SILVEIRA, R. C. C. P., & GALVÃO, C. M. **Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa.** Texto & Contexto - Enfermagem, v. 28, p. 1-13, 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>. s.d.

NAUFFAL, M., et al. **Defibrotide: real-world management of veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome after stem cell transplant.** Blood advances, v. 6, n. 1, p. 181-188, 2022. s.d.

CHALANDON, Y., et al. **Defibrotide shows efficacy in the prevention of sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective study.** Transplantation and cellular therapy, v. 28, n. 11, p. 765.e1-765.e9, 2022. s.d.

BONIFAZI, F., et al. **Diagnosis and treatment of VOD/SOS after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** Frontiers in immunology, v. 11, p. 489, 2020. s.d.

RICHARDSON, et al. **Analysis of Time to Complete Response after Defibrotide Initiation in Patients with Hepatic Veno-Occlusive Disease/ Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation.** [s.l.] HHS Public Access Author manuscript Transplant Cell Ther. Author manuscript; available in PMC 2021 October 27, [s.d.]. s.d.

CARCEDO RODRIGUEZ, D., et al. **Cost-effectiveness analysis of defibrotide in the treatment of patients with severe veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome with multiorgan dysfunction following hematopoietic cell transplantation in Spain.** Journal of medical economics, v. 24, n. 1, p. 628-636, 2021. s.d.

COUTSOUVELIS, J., et al. **Incidence of sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease and treatment with defibrotide in allogeneic transplantation: A multicenter Australasian registry study.** Transplantation and cellular therapy, v. 29, n. 6, p. 383.e1-383.e10, 2023. s.d.

KAYIKCI, O.; AKPINAR, S.; TEKGUNDUZ, E. **Effectiveness of defibrotide in the prevention of hepatic venoocclusive disease among adult patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation: A retrospective single center experience.** Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis, v. 61, n. 1, p. 103369, 2022. s.d.

CORBACIOGLU, S.; TOPALOGLU, O.; AGGARWAL, S. **A systematic review and meta-analysis of studies of defibrotide prophylaxis for veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome.** Clinical drug investigation, v. 42, n. 6, p. 465-476, 2022. s.d.

CORBACIOGLU, S., et al. **Incidence of anicteric veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome and outcomes with defibrotide following hematopoietic cell transplantation in adult and pediatric patients.** Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, v. 26, n. 7, p. 1342-1349, 2020. s.d.

FLEMING, S., et al. **ANZTCT practice statement: sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease diagnosis and management.** Internal medicine journal, v. 54, n. 9, p. 1548-1556, 2024. s.d.