



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar
Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

MARIA CLARA BORGES DE ANDRADE

**SÍNDROME DA OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL INDUZIDA PELO USO DE
OXALIPLATINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**Rio de Janeiro
2019**

MARIA CLARA BORGES DE ANDRADE

**SÍNDROME DA OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL INDUZIDA PELO USO DE
OXALIPLATINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão
da Residência Médica em Oncologia
Clínica

Orientador: Dr. João Marcello de Araújo
Neto

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA / NÚCLEO DE BIBLIOTECAS

Andrade, Maria Clara Borges de.

Síndrome de Obstrução Sinusoidal induzida por Oxaliplatina: uma revisão da literatura/ Maria Clara Borges de Andrade – Rio de Janeiro, 2019.

Revisão Bibliográfica (Trabalho de conclusão de curso de Residência Médica em Oncologia). – Instituto Nacional de Câncer José de Alencar da Silva, 2019.

Orientador: João Marcello de Araújo Neto

1. Oxaliplatina. 2. Síndrome de Obstrução Sinusoidal. 3. Câncer colorretal metastático. I Araújo Neto, João Marcello de. II. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva III. Síndrome de Obstrução Sinusoidal por Oxaliplatina: uma revisão da literatura.

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

MARIA CLARA BORGES DE ANDRADE

**Síndrome de Obstrução Sinusoidal induzida por Oxaliplatina: uma revisão da
literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão
da Residência Médica em Oncologia
Clínica

Aprovado em: 28 de fevereiro de 2019

Banca examinadora:

João Marcello de Araújo Neto

Dr Alexandre de Mendonça Palladino

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTOS

A Deus que me deu - além do desejo - a saúde para que me tornasse oncologista.

Aos meus Pais, Dra. Iracema e Dr. Julio, que me deram todo o resto.

Aos Pacientes que me aceitaram imperfeita e inexperiente e me confiaram - além da saúde - a sua intimidade.

Aos meus colegas de residência, que dividiram meus problemas como se fossem deles - Dra. Fernanda, Dra. Cecília, Dra. Mariana, Dra. Marina, Dr. Henrique, Dra. Polyana, Dr. João, Dra. Luciana e Dra. Sabrina.

Aos Preceptores de Oncologia que me ensinaram muito além da Medicina, em especial Dra. Alexandra Mattos - que visitou meus familiares em internação com o carinho de quem visita os seus, Dra. Carolina Fittipaldi – pela inspiração diária, Dr. Alexandre Palladino, Dra. Flávia Santanna e Dra. Elisa Bouret – pelo carinho em um momento muito difícil.

Às amigas Dra. Raquel e Dra. Joseli que adoeceram no caminho e me deram a perspectiva do sofrimento dos familiares e amigos dos pacientes com câncer.

Ao meu orientador Dr. João Marcello de A. Neto, que colaborou com muito carinho em inúmeras ocasiões ao longo da minha formação como médica, clínica e mais recentemente como oncologista através desta monografia.

“É sob as adversidades que existe o maior potencial para fazer o bem, tanto para si mesmo, quanto para os outros.”

Dalai Lama

RESUMO

ANDRADE, Maria Clara Borges de. **Síndrome de Obstrução Sinusoidal por Oxaliplatina: uma revisão da literatura**. Monografia. (Residência Médica em Oncologia Clínica) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2019.

A hepatotoxicidade com injúria sinusoidal, alvo desta revisão da literatura, gerando hipertensão portal e conseqüentemente ascite, esplenomegalia, citopenias e varizes viscerais é um efeito colateral conhecido e resultante do uso de quimioterapia com Oxaliplatina, sendo frequentemente subdiagnosticada. Haja vista que as doenças que indicam o uso da Oxaliplatina são muito comuns, que nos últimos anos notamos aumento inequívoco de sobrevivência dos doentes oncológicos, em cenário que inclui intensificação de tratamentos quimioterápicos e possibilidade de ressecção hepática curativa, torna-se ainda mais importante o diagnóstico precoce, profilaxia e manejo correto da doença hepática sinusoidal, principalmente no câncer colorretal metastático - pela possibilidade de cirurgia hepática com benefício clínico comprovado em um subgrupo de pacientes.

Palavras-chave: OXALIPLATINA, HEPATOTOXICIDADE, SÍNDROME DE OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL, CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO.

ABSTRACT

ANDRADE, Maria Clara Borges de. **Síndrome de Obstrução Sinusoidal por Oxaliplatina: uma revisão da literatura**. Monografia. (Residência Médica em Oncologia Clínica) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2019.

This review article summarizes hepatotoxicity with sinusoidal obstruction with resulting portal hypertension, splenomegaly, ascitis, cytopenias and visceral varices - a known but underdiagnosed side effect from Oxaliplatin-based chemotherapy. It has become increasingly important to early diagnose, treat and prevent liver damage as gastrointestinal cancers are very common, with patients living longer and even becoming cancer free as the result of multidrugs treatments and liver resections. Special emphasis in metastatic colorectal cancer is due to the importance of curative liver surgery.

Keywords: OXALIPLATIN, HEPATOTOXICITY, SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME, METASTATIC COLORECTAL CANCER

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|---|
| Figura 1 – Incidência e distribuição das doenças neoplásicas | 3 |
| Figura 2 – Histologia hepática | 6 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Padrão de lesão hepática induzida por quimioterápicos | 9 |
| Tabela 2 – Classificação da Síndrome de Obstrução Sinusoidal | 10 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|--------|--|
| SOS | Síndrome de Obstrução Sinusoidal |
| TCTH | Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas |
| PELs | Lesões por extinção de parênquima |
| CCRm | Câncer Colorretal Metastático |
| GRE | Gradiente-eco |
| SPIO | Superparamagnéticas nanopartículas de óxido de ferro |
| RM | Ressonância Magnética |
| TC | Tomografia Computadorizada |
| PET TC | Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 | DESENVOLVIMENTO | 3 |
| 2.1 | <i>Epidemiologia</i> | 3 |
| 2.2 | <i>Câncer Colorretal Metastático e Ressecções Hepáticas</i> | 4 |
| 2.3 | <i>Histologia e Fisiologia Hepáticas</i> | 5 |
| 2.4 | <i>Síndrome da Obstrução Sinusoidal</i> | 7 |
| 2.5 | <i>Diagnóstico</i> | 8 |
| 2.5.1 | Manifestações Clínicas | 8 |
| 2.5.2 | Histopatologia | 9 |
| 2.5.3 | Exames de imagem | 11 |
| 2.5.4 | Elastografia hepática | 12 |
| 2.5.5 | Neuropatia e esplenomegalia como marcadores de toxicidade..... | 12 |
| 2.6 | <i>Impacto da SOS na Morbimortalidade Cirúrgica Hepática</i> | 13 |
| 2.7 | <i>Impacto do Bevacizumab</i> | 14 |
| 2.8 | <i>Profilaxia Específica</i> | 16 |
| 2.9 | <i>Tratamento</i> | 17 |
| 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 19 |
| 4 | REFERÊNCIAS | 21 |

1. INTRODUÇÃO

A oxaliplatina (Eloxatin®) é um quimioterápico, agente platinante de terceira geração, utilizado em esquemas multidroga em neoplasias gastrointestinais - regimes neoadjuvantes, adjuvantes e paliativos de tumores gástricos e de junção gastroesofágica, intestinais e pancreáticos, e em menor escala em linfomas e tumores germinativos - entre outros. Entre os esquemas mais usados estão: FOLFOX (5-fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina), XELOX (ou CAPOX, capecitabina – uma droga oral metabolizada em 5-fluorouracil - e oxaliplatina), FLOT (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina e docetaxel), FLOX (5-fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina), FOLFIRINOX, FOLFOXIRI (ambos compostos de 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecano e oxaliplatina) e GEMOX (gemcitabina e oxaliplatina). Sua excreção é principalmente renal e é aplicada a cada duas ou três semanas, por vezes acompanhados de agentes biológicos.

Entre os efeitos colaterais mais importantes destaca-se a neurotoxicidade – tanto aguda como crônica. A toxicidade aguda geralmente ocorre nas primeiras horas a dias da infusão, sendo agravada pelo frio e tendo curso autolimitado, podendo se apresentar de forma mais expressiva com dispneia e disfagia pelo acometimento laringofaríngeo. A neuropatia crônica chega a acometer 80% dos pacientes, sendo o limitante mais frequente da terapia com a droga, visto que pode afetar a propriocepção, a funcionalidade e gerar dor, com redução importante da qualidade de vida e capacidade laborativa. Em geral, há reversão em quatro a seis meses após suspensão do tratamento, porém há casos de evolução menos favorável. Toxicidade gastrointestinal (náuseas e vômitos), hematológica (anemia e trombocitopenia) e reações infusionais são também comuns¹.

A hepatotoxicidade com injúria sinusoidal (SOS), alvo desta revisão da literatura, gerando hipertensão portal e conseqüentemente ascite, esplenomegalia, citopenias e varizes viscerais é um efeito colateral conhecido e frequentemente subdiagnosticado que pode levar a morbidade significativa. Haja vista que as doenças que indicam o uso da oxaliplatina são muito comuns, que nos últimos anos notamos aumento inequívoco de sobrevida dos doentes oncológicos, em cenário que inclui intensificação de tratamentos quimioterápicos e possibilidade de ressecção hepática curativa, torna-se ainda mais importante o diagnóstico precoce,

profilaxia e manejo correto da doença hepática sinusoidal. Desta forma, esta monografia terá como foco as informações de maior aplicabilidade prática - relativas a diagnóstico e tratamento da SOS, com ênfase no câncer colorretal metastático pela possibilidade de cirurgia hepática com benefício clínico comprovado em um subgrupo de pacientes.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 EPIDEMIOLOGIA – MAGNITUDE DAS DOENÇAS NEOPLÁSICAS

Os tumores gastrointestinais, como dito acima, são os mais frequentemente combatidos com a Oxaliplatina. O Instituto Nacional de Câncer estima para cada ano do biênio 2018/2019 no Brasil cerca de 17.380 casos novos de câncer de cólon e reto em homens (terceiro câncer mais frequente) e 18.980 em mulheres (segundo tumor mais frequente), 13.540 casos novos de câncer de estômago entre homens (quarto câncer mais incidente) e 7.750 nas mulheres (sexto tumor mais incidente)².

Figura1 — Incidência e distribuição das doenças neoplásicas.

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma* (FIGURA 1)

| Homens | | | Mulheres | | |
|-----------------------------|--------|-------|-----------------------------|--------|-------|
| Localização primária | Casos | % | Localização primária | Casos | % |
| Próstata | 68.220 | 31,7% | Mama Feminina | 59.700 | 29,5% |
| Traqueia, Brônquio e Pulmão | 18.740 | 8,7% | Cólon e Reto | 18.980 | 9,4% |
| Cólon e Reto | 17.380 | 8,1% | Colo do Útero | 16.370 | 8,1% |
| Estômago | 13.540 | 6,3% | Traqueia, Brônquio e Pulmão | 12.530 | 6,2% |
| Cavidade Oral | 11.200 | 5,2% | Glândula Tireoide | 8.040 | 4,0% |
| Esôfago | 8.240 | 3,8% | Estômago | 7.750 | 3,8% |
| Bexiga | 6.690 | 3,1% | Corpo do Útero | 6.600 | 3,3% |
| Laringe | 6.390 | 3,0% | Ovário | 6.150 | 3,0% |
| Leucemias | 5.940 | 2,8% | Sistema Nervoso Central | 5.510 | 2,7% |
| Sistema Nervoso Central | 5.810 | 2,7% | Leucemias | 4.860 | 2,4% |

* Números arredondados para múltiplos de 10

Fonte: Instituto Nacional de Câncer, 2018.

A comercialização da Oxaliplatina se deu há cerca de 15 anos, inicialmente com uso restrito na doença colorretal metastática. Posteriormente, provou-se útil na terapia curativa e paliativa dos cânceres de junção esofagogástrica, gástricos, pancreáticos, biliares e colorretais e em menor escala em cânceres hematológicos e germinativos¹. Na atualidade, a alta incidência principalmente dos tumores gastrointestinais e a intensificação dos tratamentos sistêmicos tornou seu uso muito comum, tornando relevante o conhecimento profundo de suas toxicidades.

Em pacientes com câncer colorretal recém diagnosticado cerca de 20% dos pacientes tem metástase hepática, sendo este um importante fator prognóstico. Além disso, entre 25 a 50% dos casos de doença localizada haverá recidiva em até três anos após o tratamento inicial. Deve-se ressaltar que no caso do câncer colorretal com metástases hepáticas ressecáveis *upfront* ou após tratamento de

conversão, poderá ser realizada ressecção hepática ainda com objetivo curativo, proporcionando aumento de sobrevida³. Assim, torna-se ainda mais importante a avaliação cuidadosa de hepatotoxicidade e reserva funcional do fígado residual, afinal caso o volume ou funcionabilidade hepáticas restantes sejam superestimados há elevação da morbimortalidade e da insuficiência hepática pós hepatectomia.

2.2 CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO E RESSECÇÕES HEPÁTICAS

O padrão dos implantes hepáticos deve ser analisado diante do contexto clínico e técnico cirúrgico e classificado em metástases ressecáveis, irressecáveis ou potencialmente ressecáveis, neste último caso na dependência da resposta tumoral ao tratamento sistêmico neoadjuvante. A neoadjuvância tem como objetivo reduzir o tamanho das lesões, preservar parênquima hepático com menores ressecções, facilitar a cirurgia, aumentar os índices de ressecção completa, eliminar micrometástases - por tratar-se de doença sistêmica, além de avaliar o comportamento biológico tumoral com melhor seleção dos pacientes ao procedimento, visto que a ausência de resposta ao tratamento prevê uma doença com pior prognóstico e maior risco de recidiva.

As hepatectomias são cirurgias de alto risco de complicações cardiovasculares, com potenciais eventos respiratórios comuns aos procedimentos no abdome superior (atelectasia e derrame pleural), com risco de insuficiência hepática prolongada nos pacientes submetidos a grandes ressecções com parênquima residual inferior a 25% (nos pacientes sem hepatopatia) ou 40% (no caso dos hepatopatas). O risco de complicações pós-operatória é maior quanto maior a idade e maior gravidade das comorbidades, com necessidade de boa avaliação clínica prévia e cirurgiões experientes, de preferência em centros especializados. As cirurgias hepáticas oncológicas costumam respeitar o aspecto anatômico e vascular do órgão com menor perda sanguínea e menor taxa de comprometimento de margens cirúrgicas. Há técnicas que incluem ressecção hepática em dois tempos e embolização portal com o objetivo de permitir a hipertrofia hepática no intervalo. Essa regeneração se inicia nas primeiras 24 horas após a cirurgia, mantendo-se intensa nos primeiros dez dias até que o volume hepático seja restaurado, geralmente em quatro ou cinco semanas. As deficiências

de função hepática em pacientes sem hepatopatia costumam se resolver neste período, conforme há a proliferação de novos hepatócitos funcionais⁴.

Na doença colorretal metastática *de novo* (na apresentação inicial) somente cerca de 10 a 20% tem possibilidade de ressecção *upfront*, o restante será dividido entre doença hepática potencialmente ressecável ou irressecável. Entre os pacientes com metástases metacrônicas, este índice de ressecabilidade pode ser um pouco mais alto. Exceto em situações clínicas pontuais, os pacientes com outros sítios de doença metastática (incluindo linfonodos, peritônio, entre outros, com a possível exceção dos casos de doença pulmonar unilateral ressecável) têm a cirurgia hepática contraindicada e seguem para tratamento sistêmico paliativo³.

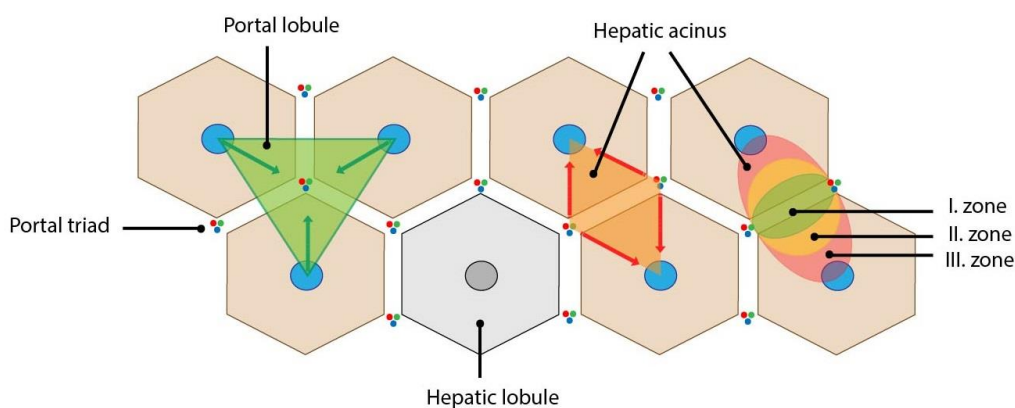
Os pacientes com doença ressecável podem seguir para tratamento local do sítio primário e do fígado (geralmente em dois tempos) seguido de tratamento sistêmico ou realizar de quatro a seis aplicações de quimioterapia (em geral FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFOXIRI) neoadjuvante. Embora haja benefício teórico em antecipar o tratamento sistêmico, não há comprovação de ganho de sobrevida, com necessidade de discussão multidisciplinar da conduta. Um dos trabalhos mais proeminentes sobre este cenário clínico – pacientes com câncer colorretal metastático inicialmente ressecável feito pelo grupo EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Intergroup 40983 trial*) mostrou aumento da sobrevida livre de progressão em três anos no grupo submetido a quimioterapia perioperatória em relação ao subgrupo submetido a cirurgia isolada, mas não da sobrevida global em cinco anos⁵.

Quanto aos pacientes com doença hepática potencialmente ressecável, sabe-se que há benefício bem definido do papel da quimioterapia de “conversão” com os esquemas citados (associada ou não com agentes biológicos, a depender do *status* mutacional tumoral, da disponibilidade no serviço e da taxa de resposta necessária para ressecabilidade, que pode chegar a 50-60% em alguns estudos^{6,7}). Mais adiante, discutiremos o possível impacto dos outros antineoplásicos e antiangiogênicos em relação a toxicidade hepática da oxaliplatina.

2.3 HISTOLOGIA E FISILOGIA HEPÁTICAS

O fígado pode ser dividido em pequenas unidades funcionais conforme a ilustração abaixo; entre as divisões possíveis está aquela em lóbulos hepáticos, com os hepatócitos dispostos em fileiras adjacentes aos sinusoides - capilares modificados - e se organizando em volta das veias centrolobulares. Na periferia encontramos as tríades portais, contendo pequeno ramo da veia porta, arteríola hepática e canalículo biliar - devemos lembrar que cerca de 70% do sangue que irriga o parênquima hepático advém da veia porta, enquanto cerca de 30% vem da artéria hepática. Outra forma de subdividir o parênquima hepático é a divisão em ácinos hepáticos, delimitadas pelas tríades portais e veias centrolobulares. O sangue chega pelas arteríolas e vênulas derivadas da porta, com fluxo direcionado para veia centrolobular, por onde é drenado, criando uma zona de maior oxigenação com rápida troca de gases e recolhimento de metabólitos (zona I), uma zona intermediária (zona II) e uma zona de baixa tensão de oxigênio com maior conteúdo de enzimas do citocromo P450 (zona III), esta última mais próxima a veia hepática terminal. Este fluxo pode ser lentificado e até invertido no caso de hipertensão portal. Devido às características do suprimento sanguíneo recebido, a zona I é a primeira a demonstrar sinais de regeneração enquanto a zona III é a primeira a apresentar necrose de hepatócitos por doenças vasculares ou hepatopatias.

Figura 2 — Histologia hepática.



Círculos azuis representam as veias centrolobulares. A tríade portal se encontra representada em azul (vênula portal), vermelho (arteríola hepática) e em verde (canalículos biliares). O triângulo verde delimita a área de um lóbulo portal, enquanto o losango laranja corresponde ao ácino e o hexágono cinza ao lóbulo hepático. As zonas estão legendadas conforme cores: verde (zona I), amarelo (zona II) e rosa (zona III).⁸

2.4. SÍNDROME DE OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL (SOS)

A Síndrome de Obstrução Sinusoidal (SOS), previamente conhecida como Doença Hepática Venoso-oclusiva deriva de oclusão por fibrose (não trombótica) das vênulas hepáticas. Tipicamente ocorre após transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), porém pode se apresentar como resultado de radioterapia em altas doses direcionada ao campo hepático (30 Gy no caso de ausência de quimioterapia e 15 Gy no caso do TCTH), uso de anticorpos monoclonais conjugados com calichamicin (gemtuzumab e inotuzumab para tratamentos de doenças hematológicas refratárias), ingestão de toxinas presentes em alguns tipos de chá, radioablação de tumores hepáticos e pós transplante⁵.

A SOS é mais comum nos pacientes com hepatopatia prévia, possivelmente por alentecimento no metabolismo das drogas tóxicas e por alterações endoteliais propícias ao desenvolvimento da síndrome. No caso de transplante de células hematopoiéticas, em que a condição é mais estudada, a SOS é mais comum nas crianças menores que 7 anos, em hepatopatas (incluindo as doenças virais), em pacientes de baixa funcionalidade e tem incidência variável de acordo com o regime de condicionamento e origem do enxerto (autólogo x alogênico) e realização prévia de TCTH. Fatores como sexo feminino, uso de antimicrobianos (como vancomicina, aciclovir e anfotericina B) e pneumopatias (com redução da capacidade de difusão) parecem também influenciar o risco e gravidade da SOS, porém com menor nível de evidência⁵.

A fisiopatologia ainda pouco elucidada aponta como evento inicial o dano endotelial aos sinusoides e hepatócitos. A partir daí, há um estado pró coagulante com deposição de fatores de coagulação e congestão progressiva, que pode levar a necrose centrolobular (local conhecido como zona 3 – área da histologia hepática que sofre mais com a hipóxia por ser a área terminal de irrigação do ácino). Há então fibrose e oclusão das vênulas terminais por ativação das células estreladas do fígado com possível aumento da produção de metaloproteinases, levando ao extravasamento de hemácias com dissecação do endotélio no espaço de Disse. A quimioterapia poderia desencadear e amplificar o processo através da indução do estresse oxidativo.⁹ A magnitude deste processo (grau de acometimento e número de ácinos acometidos) determina a gravidade da apresentação clínica. No caso da

droga em estudo, sabe-se que há uma correlação direta entre a dose acumulada e a toxicidade.

Em um estudo inglês¹⁰, foram analisados fragmentos hepáticos livres de metástases de peças cirúrgicas de ressecções hepáticas por metástases de tumores gastrointestinais com objetivo de identificar expressão gênica no fígado dos pacientes com SOS secundário a Oxaliplatina em relação aos pacientes submetidos a quimioterapia com Oxaliplatina, porém sem SOS e àqueles virgem de tratamento sistêmico. A análise comparativa da expressão gênica no parênquima hepático nesses três grupos revelou que houve hiperexpressão do fator angiogênico VEGF-C e do fator induzido por hipóxia HIF1a naqueles com SOS. Também houve aumento de CCL20 no fígado os pacientes com SOS, que é um fator quimiotático para células de câncer colorretal (podendo justificar uma possível tendência de pior prognóstico oncológico nesse grupo). Diferente de trabalhos prévios, não houve confirmação de alteração do padrão de genes relacionados ao remodelamento da matriz extracelular, porém o tempo decorrente entre o fim da quimioterapia e a ressecção hepática pode ter permitido a normalização dos mesmos (já que parece ser uma alteração precoce na doença).

2.5 DIAGNÓSTICO

2.5.1. Manifestações clínicas

A forma mais grave conhecida da SOS causada por drogas é observada, como já mencionado, no pós-TCTH. Em geral, nesse contexto, a síndrome se apresenta na(s) primeira(s) semana(s) após o transplante, geralmente com retenção hidrossalina, ascite, edema e consequente ganho de peso, hepatomegalia, hipertensão portal, espessamento da vesícula biliar além de alterações laboratoriais – hiperbilirrubinemia direta, aumento de transaminases e enzimas canaliculares e trombocitopenia (com frequência refratária a hemotransfusões). Em cerca de 50% dos casos, ocorre insuficiência renal aos moldes da síndrome hepatorenal e metade desses pacientes irão precisar de suporte dialítico. Apesar da gravidade, a maior parte terá evolução favorável, com uma minoria evoluindo com disfunção múltipla de órgãos refratária¹¹.

No caso do uso da oxaliplatina, observamos um curso bem mais insidioso da doença, frequentemente só diagnosticada em estudos de peças cirúrgicas ou biópsias hepáticas com objetivo de ressecar segmentos hepáticos acometidos por lesões metastáticas suspeitas ou confirmadas e esclarecer a natureza de lesões hepáticas, respectivamente¹².

2.5.2. Histopatologia

A observação macroscópica da peça pode mostrar nos casos mais avançados alterações irregularmente distribuídas no parênquima hepático, dando aspecto nodular pela existência de áreas hemorrágicas e necróticas intercaladas com áreas normais (“*blue liver*”). Ao exame microscópico podemos observar graus diversos de congestão venular, dilatação dos sinusoides com extravasamento de hemácias, pior na zona centrolobular, perda de hepatócitos, lesões por extinção do parênquima (PELs) com aproximação entre as veias hepáticas e as áreas de tríade portal, esteatose, além de fibrose perisinusoidal e da região das vênulas centrolobulares (evidenciada por colorações especiais como o tricrômio de Masson). Balonamento de hepatócitos e processos inflamatórios são pouco evidentes (Tabela 1).

Tabela 1— Padrão de lesão hepática induzida por quimioterápicos

| Quimioterápico | Padrão de lesão hepática |
|--|----------------------------------|
| Oxaliplatina | Síndrome da Obstrução Sinusoidal |
| Irinotecano | Esteatohepatite |
| 5-Fluorouracil/ Leucovorin | Esteatose hepática |
| Quimioablação hepática com 5-Fluorouracil | Esclerose biliar |

É importante lembrar que as fluoropirimidinas que integram quase todos os esquemas quimioterápicos citados podem causar esteatose hepática, enquanto há

relatos da possibilidade de esteatohepatite por irinotecano. Há relato de caso de SOS mimetizando metástase hepática durante o uso de quimioterapia adjuvante com esquema XELOX com aparecimento de lesão hepática no lobo caudado de 1 cm hipodensa na TC contrastada, parcialmente hiperintensa em T2 na RM e não captante no PET-TC FDG. O diagnóstico final foi dado na análise da peça cirúrgica do segmento contendo a lesão, sem evidência de malignidade¹³.

Em 2004, uma publicação de Rubbia-Brandt *et al.* correlacionou a exposição a Oxaliplatina com a SOS através da análise de 153 espécimes cirúrgicos de parênquima hepático de pacientes com câncer colorretal metastático sob microscopia ótica, eletrônica e imunohistoquímica para marcação de sinusoides e células estreladas, procurando evidência de doença sinusoidal. Destes, 57% havia sido submetido a quimioterapia neoadjuvante com esquema contendo ou não oxaliplatina com 50% do grupo submetido a terapia com dilatação e hemorragia e cerca de 25% com fibrose perissinusoidal, com boa correlação ao uso de oxaliplatina. Neste estudo, foi realizada uma classificação semiquantitativa da gravidade da SOS que elucida o impacto histológico das alterações descritas (Tabela 2).

Tabela 2 — Classificação da SOS proposta por Rubbia-Brandt *et al.*¹⁴

| Classificação semiquantitativa da SOS | Achados histológicos |
|--|--|
| Ausente | - |
| Leve | Envolvimento centrolobular limitado a um terço da superfície lobular |
| Moderada | Envolvimento centrolobular de dois terços da superfície lobular |
| Grave | Envolvimento completo do lóbulo hepático |

Um estudo coreano publicado em 2013¹⁵ analisou sob macroscopia e microscopia ótica peças cirúrgicas de 89 pacientes com câncer colorretal metastático sem hepatopatia alcóolica ou viral submetidos a ressecções hepáticas entre 2003 e 2009. Destes, 59,6% fizeram uso de quimioterapia neoadjuvante, sendo 45,3% regimes baseados em oxaliplatina, 7,5% em oxaliplatina associado a

Bevacizumab e em 37% outros esquemas. As amostras foram analisadas por dois patologistas que desconheciam a realização de quimioterapia, com comparação dos resultados obtidos no grupo submetido a quimioterapia, quimioterapia contendo oxaliplatina contra o grupo controle (sem tratamento sistêmico). Foram evidenciadas maiores taxas de dilatação sinusoidal ($p=0,002$), fibrose perivenular centrilobular ($p<0,001$), obliteração de pequenos vasos ($p=0,001$), lesão da arquitetura de hepatócitos ($p=0,001$), PELs ($p=0,043$), balonamento dos hepatócitos ($p=0,005$), fibrose periportal ($p=0,001$) no grupo que realizou quimioterapia neoadjuvante com oxaliplatina, mas não no grupo com outros esquemas (em relação ao grupo controle). O estudo não encontrou relação estatisticamente significativa entre a neoadjuvância e as complicações intraoperatórias, porém a morbidade pós-operatória foi mais frequente no primeiro ($p=0,044$), com maiores dosagens de TGO, TGP e bilirrubinas no pós-operatório imediatos. Houve correlação positiva entre a magnitude dos achados histopatológicos e o número de ciclos de quimioterapia com oxaliplatina. Devemos destacar que foi um estudo pequeno e em pacientes asiáticos, mas que em alguns casos a observação macroscópica e o exame de congelação de parênquima (área não tumoral) com importantes alterações permitiram a mudança da programação cirúrgica perioperatória objetivando redução de riscos de falência hepática.

2.5.3. Exames de imagem

O uso de meios de contraste hepatoespecíficos pode agregar informações para o diagnóstico da SOS. Um dos meios de contraste estudados, as superparamagnéticas nanopartículas de óxido de ferro (SPIO) foram usadas na avaliação de sessenta pacientes com CCRm após quimioterapia neoadjuvante em protocolo de ressonância magnética (RM) ponderada em T2 Gradiente-eco (GRE). Em seguida, as imagens foram examinadas por radiologistas experientes com diagnóstico de hepatotoxicidade sinusoidal baseada na presença e gravidade das hiperintensidades lineares e reticulares. Notou-se que 40% dos pacientes apresentou sinais de SOS moderado a grave na RM com sensibilidade de 87%, especificidade de 89%, valor preditivo positivo de 83% e negativo de 92% (intervalo de confiança de 95%). Nenhum dos casos sem evidência de hepatotoxicidade na imagem apresentou a síndrome na análise histopatológica hepática¹⁶.

Também há relatos de diagnóstico por RM com Primavist®¹⁷, que demonstra com mais facilidade lesões e parênquima hepático disfuncional por diferença na captação do contraste pelos hepatócitos saudáveis. Um trabalho a partir de análise de imagens de ressonância magnética de pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante para CCRm utilizou o ácido gadoxético (Eovist®, Primovist®). Foram avaliados 42 pacientes posteriormente submetidos a ressecção hepática quanto a presença de reticulado hipointenso sugestivo de acometimento sinusoidal. A sensibilidade e a especificidade diagnósticas em relação a análise histopatológica dos diferentes examinadores foi, respectivamente: 75% e 96,2 a 100%. Cada examinador teve quatro casos de falso-negativos, todos com alterações histológicas mínimas e localizadas, demonstrando alta especificidade da técnica e boa concordância entre os observadores¹⁸. Até o momento, entretanto, o uso destas técnicas é considerado experimental.

2.5.4. *Elastografia hepática*

A elastografia hepática (ultrassonografia combinada com uso de *software* que visa quantificar grau de fibrose hepática) inicialmente validada na avaliação das hepatites virais, por ser um método de baixo custo e não invasivo, tem uso crescente na atualidade em outras hepatopatias. Assim, há estudos que buscam avaliar o grau de hepatotoxicidade pela Oxaliplatina através de elastografia, que parece ser um método promissor¹⁹.

2.5.5. *Neuropatia e esplenomegalia como marcadores de toxicidade*

A própria neuropatia pode ser um marcador precoce de doença sinusoidal. Há alguns estudos que demonstram boa correlação entre esplenomegalia, neuropatia e ocorrência de doença hepática sinusoidal. Em um artigo publicado em 2010, foi comparada a ocorrência de trombocitopenia e esplenomegalia em pacientes submetidos a quimioterapia adjuvante para carcinoma colorretal. Destes, 86% teve aumento estatisticamente significativo do baço, com 24% com aumento maior que 50% - neste último grupo cerca de 27% apresentou trombocitopenia no primeiro ano após o tratamento, enquanto 5% do restante dos doentes apresentou trombocitopenia ($p=0.003$). No grupo que realizou apenas fluoropirimidinas não houve aumento de tamanho do baço. Um outro grupo de pacientes neste estudo tinha metástases de câncer colorretal e recebeu fluoropirimidina e oxaliplatina antes

de ressecção hepática - neste grupo os pacientes com aumento do baço apresentaram maior risco de graus mais avançados de doença sinusoidal na peça cirúrgica²⁰.

A correlação entre quimioterapia adjuvante nos estágios II e III de câncer de cólon e esplenomegalia também foi investigada, com poucos estudos neste cenário. Enquanto quarenta pacientes realizaram FOLFOX adjuvante, outros 23 foram submetidos a quimioterapia com 5-fluorouracil/Leucovorin. O seguimento foi realizado com tomografia computadorizada semestral para avaliação do índice esplênico (volume calculado com base na multiplicação de comprimento, largura e altura do baço) como marcador de hipertensão portal. Houve detecção de valores maiores de baço nos pacientes submetidos a FOLFOX em relação aos pacientes que receberam 5-Fluorouracil/Leucovorin com aumento mediano do índice esplênico de 45,7% e 16,4%, respectivamente ($P=0,0069$), após seis meses do início da terapia. O índice esplênico mediano após o término da quimioterapia adjuvante foi significativamente mais alto no grupo que recebeu o esquema com Oxaliplatina, porém com queda progressiva nos primeiros dois anos após fim do tratamento, sugerindo reversibilidade do quadro²¹.

2.6 IMPACTO DA SOS NA MORBIMORTALIDADE CIRÚRGICA HEPÁTICA

Em 2006, Aloia *et al.*²² buscaram avaliar o impacto da quimioterapia neoadjuvante na morbidade pós ressecção hepática. Após análise de 92 casos de pacientes com CCRM operados selecionados ao acaso com 81% tendo sido submetida à terapia prévia e 19% virgem de tratamento (grupos equivalentes em relação aos fatores prognósticos considerados importantes para morbimortalidade cirúrgica), houve correlação entre os dados clínicos de evolução per e pós-operatória e o anatomopatológico. Notou-se que as alterações vasculares severas tinham boa correlação com o número de bolsas de hemácias transfundidas durante o ato operatório – pacientes que receberam quimioterapia tinham em média transfusão de 1,9 unidade de concentrado de hemácias e 52% de possibilidade de apresentar anormalidades vasculares contra 0,5 concentrado de hemácias ($p=0,03$) e 18% de alterações vasculares ($p=0,01$) nos pacientes virgens de tratamento. Não houve diferença na morbimortalidade cirúrgica entre os grupos, exceto se o

tratamento pré-operatório excedeu doze ciclos, neste caso, houve maior número de reabordagens cirúrgicas (11% x 0%; $p=0,04$) e maior tempo de hospitalização (15 x 11 dias; $p = 0,02$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a esteatose moderada a grave, com conclusão de que a toxicidade e o impacto no desfecho *pós-operatório* têm relação com a dose de oxaliplatina recebida²².

Em 2006, Vauthey e colaboradores²³ também estudaram a correlação entre alterações hepáticas (esteatose, esteatohepatite e SOS) e a morbidade *pós-operatória* de pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a ressecção hepática. 406 pacientes operados entre 1992 e 2005 tiveram espécime hepático analisado; 39% era virgem de tratamento enquanto 61% havia realizado quimioterapia neoadjuvante (com 20% destes pacientes tendo sido submetidos a esquemas contendo Oxaliplatina). Na análise, 8,9% dos espécimes foram diagnosticados com esteatose hepática, 8,4% com esteatohepatite (encontrada em 20,2% dos doentes tratados com irinotecano contra 4,4% dos pacientes sem história de tratamento; $p<0,001$) e 5,4% com dilatação sinusoidal (18,9% submetido a oxaliplatina *versus* 1,9% dos virgens de tratamento; $p<0,001$). Destes, apenas a esteatohepatite aumentou a mortalidade nos primeiros noventa dias de *pós-operatório* com a importante diferença de 14,7% nos seus portadores contra 1,6% no restante dos pacientes analisados ($p=0,01$)²³.

2.7 IMPACTO DO BEVACIZUMAB

O Bevacizumab (Avastin®) é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). É usado no tratamento do câncer metastático de cólon e reto, mama, rim, pulmão, ovário e tratamento paliativo de tumores de sistema nervoso central, entre outros. No CCRm é utilizado em associação às fluoropirimidinas, em cenário paliativo ou de conversão, a cada duas ou três semanas. Como efeitos colaterais mais importantes destacam-se a hipertensão arterial, a proteinúria, o retardo na cicatrização das feridas, a ocorrência de fístulas, sangramentos, trombozes venosas e arteriais (incluindo acidente vascular encefálico e infarto) e perfurações de vísceras. Apesar do potencial de toxicidade grave, respeitadas as contraindicações e a suspensão diante

dos procedimentos cirúrgicos pode ser considerado um medicamento eficaz e seguro. O tempo de suspensão antes de cirurgias deve ser de pelo menos quatro semanas antes e depois da mesma (embora para procedimentos maiores o tempo de suspensão provavelmente deverá ser no mínimo de seis a oito semanas antes do procedimento).

A adição do Bevacizumab foi avaliada por Ribero e colaboradores²⁴ em pacientes com câncer colorretal metastático para o fígado. Cento e cinco pacientes foram submetidos a quimioterapia com Fluorouracil e Oxaliplatina associada (59%) ou não (41%) a Bevacizumab. Após o tratamento sistêmico, a peça cirúrgica foi analisada quanto a resposta patológica e a presença de alterações sinusoidais no parênquima hepático. Embora o Bevacizumab tenha aumentado a resposta patológica, sua associação não aumentou a taxa de resposta patológica completa, que ficou por volta de 11%. Já a incidência de dilatação sinusoidal foi significativamente menor nos pacientes que haviam feito uso de antiangiogênico (27,4% *versus* 53,5%; $p < 0,01$), com menor gravidade da toxicidade (alterações moderadas a graves 8,1% *versus* 27,9%; $p < 0,01$)²⁴.

O antiangiogênico como fator protetor na incidência e na gravidade da hepatotoxicidade da Oxaliplatina foi corroborado por *Klinger et al.*, que analisaram retrospectivamente espécimes hepáticos de pacientes submetidos a FOLFOX e XELOX neoadjuvante com ou sem Bevacizumab no CCRm. Os pacientes que utilizaram o Bevacizumab tiveram menor toxicidade sinusoidal, porém nesta análise sem ganho em relação a resposta patológica tumoral²⁵.

Outro estudo coreano²⁶ avaliou 275 pacientes submetidos a quimioterapia com Oxaliplatina previamente com sorologias negativas para hepatites e sem história de uso de álcool ou concomitante de Bevacizumabe entre 2004 a 2014. O objetivo do estudo consistia na pesquisa de fibrose hepática por métodos não invasivos e correlação com esplenomegalia ao longo da exposição a quimioterapia. A biópsia permanece como padrão ouro no diagnóstico da SOS, porém pelo alto custo-benefício deste procedimento em pacientes oligo ou assintomáticos há interesse na validação de métodos diagnósticos não invasivos para detecção precoce das alterações hepáticas. Entre os índices usados neste trabalho estão: índice de volume esplênico (medido por TC), API (índice idade-plaqueta) – um índice que considera idade e contagem plaquetária, APRI (índice AST-plaqueta) – fórmula que usa AST e contagem de plaquetas, FIB-4 (score de fibrose 4 – que usa

contagem de plaquetas, AST, ALT e idade e PSR (razão plaquetas-baço) – que usa contagem de plaquetas e diâmetro esplênico. Estes índices, calculados a partir de dados tomográficos e exames laboratoriais de sangue foram comparados antes do início do tratamento e novamente a cada 3 meses até 12 meses do início da quimioterapia. Neste período, 41% dos pacientes evoluiu com esplenomegalia, com boa correlação e significância estatística entre o tamanho do baço e os índices não invasivos de fibrose hepática. Embora ainda não estejam validados, sugere-se que há métodos possíveis de diagnóstico precoce, com aparente boa correlação com histopatológico. Infelizmente, nesta amostra apenas quatro pacientes foram submetidos a ressecção hepática com estudo do parênquima hepático. Dentre eles, os dois pacientes considerados de baixo risco pelos métodos estudados tinham alterações iniciais na peça, enquanto dos dois pacientes de risco alto, apenas um tinha alterações moderadas enquanto o outro tinha alterações leves. O paciente com alterações mais evidentes evoluiu após a ressecção hepática com hipertensão portal sintomática - ascite e varizes esofágicas.

Outros trabalhos foram feitos nesta área para elucidar o benefício clínico na adição de Bevacizumabe nos diferentes cenários de ressecabilidade da doença hepática e em relação a segurança no uso neoadjuvante nesses procedimentos, visto que entre os seus efeitos colaterais bem descritos estão complicações cirúrgicas. Parece ser um consenso entre os estudiosos que ele protege contra a toxicidade hepática da Oxaliplatina, porém, diante de seu perfil de toxicidade e de seu alto custo, ausência de dados objetivos em relação aos desfechos clínicos, não há dados que suportem seu uso com único objetivo de proteção hepática, devendo ser usado conforme indicação oncológica (visto evidências de segurança atreladas a suspensão precoce desta medicação no pré operatório).

2.8 PROFILAXIA ESPECÍFICA

Atualmente, não há drogas específicas para a profilaxia da ocorrência de doença hepática sinusoidal com o uso da Oxaliplatina apesar de haver alguns estudos pequenos que têm buscado, através de pesquisas ainda iniciais, porém de resultados promissores, a profilaxia da SOS nos pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a quimioterapia com Oxaliplatina e condicionamento pré-

TCTH. A indução de doença sinusoidal hepática nas cobaias se deu por uso de uma droga conhecida como Monocrotalina (MCT).

Um dos modelos experimentais demonstrou proteção do dano hepático da Oxaliplatina no histopatológico de hepatectomia em ratos previamente tratados com Olprinona – um inibidor da Fosfodiesterase III – através da indução da Heme-Oxigenase²⁷.

Outro estudo induziu a síndrome de obstrução sinusoidal em ratos dividindo-os em dois grupos. As amostras hepáticas dos ratos submetidos a terapia com uma droga tradicional da Medicina Japonesa – Dai-kenchu-to (DKT) – apresentaram menores taxas de SOS em relação ao grupo controle, associada à redução do acúmulo de neutrófilos no fígado²⁸.

O uso de um flavonóide (monoHER) em um modelo semelhante de SOS induzida por droga reduziu as alterações sinusoidais, o infiltrado inflamatório e preveniu lesão hepatocelular²⁹.

O uso de Sorafenib reduziu significativamente a manifestação das alterações sinusoidais através da supressão da Metalopeptidase-9 e fosforilação da c-Jun N-terminal quinase, inclusive com aumento da sobrevida após hepatectomia (45% *versus* 20% no grupo controle; $p=0,0137$)³⁰.

Já o uso de Sesamol também se mostrou protetor em relação ao dano sinusoidal, por reduzir o infiltrado inflamatório, a atuação da Metaloproteinase-9 de matriz e amplificar a ação do tecido inibidor da Metaloproteinase-1 de matriz³¹.

2.9 TRATAMENTO

Infelizmente não há validação – até o presente momento – de tratamento específico para a SOS induzida por Oxaliplatina. O tratamento consiste da terapêutica habitual para hipertensão portal e insuficiência hepática, visando especialmente o controle sintomático. Devemos lembrar que a existência de câncer metastático (exceto dos tumores neuroendócrinos) torna o paciente inelegível para transplante hepático.

No contexto de doenças neoplásicas avançadas há necessidade também de seguir o tratamento específico oncológico que pode estar impedido pela citopenia induzida principalmente por sequestro esplênico, em especial a trombocitopenia. No

caso da Oxaliplatina, pode ocorrer hiperesplenismo semelhante aquele visto na cirrose hepática. A quimioterapia deve ser suspensa ou postergada quando a trombocitopenia alcança $75.000 \text{ células/mm}^3$ com necessidade de adiamento, redução de dose ou interrupção do tratamento, reduzindo o efeito antineoplásico. Em 2016 foi publicado estudo prospectivo, de fase II, realizado em nossa instituição, visando avaliar resultado de 36 procedimentos de embolização esplênica parcial realizados em 33 pacientes nos anos de 2014 e 2015 submetidos a uma média de 6,4 ciclos de quimioterapia, sendo 88% dos esquemas baseados em Oxaliplatina. A contagem plaquetária mediana foi de $69.000/\text{mm}^3$, com 94% atingindo o *Endpoint* primário com contagem plaquetária excedendo $130.000/\text{mm}^3$ após embolização com objetivo de isquemia de 50-70% do baço. Não houve efeitos adversos grau III nestes pacientes, demonstrando benefício clínico e morbidade aceitável e refletindo dados da literatura internacional³².

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SOS constitui causa de hipertensão portal de origem vascular (não cirrótica) em doentes que fizeram uso de esquemas de tratamento sistêmico antineoplásico contendo Oxaliplatina. Devido à importância desta droga no tratamento de neoplasias de trato gastrointestinal, que são muito prevalentes no nosso meio, na alta frequência deste efeito colateral e da necessidade comum de ressecções hepáticas como parte do tratamento (com potencial curativo) destes pacientes, torna-se de fundamental importância o desenvolvimento de métodos relacionados ao diagnóstico precoce, profilaxia e tratamento desta forma de toxicidade à quimioterapia. A própria trombocitopenia resultante do hiperesplenismo pode impedir a execução do plano terapêutico da doença neoplásica e prejudicar o desfecho oncológico. Além disso, uma avaliação inexata da reserva hepática pode levar a evoluções catastróficas no *pós-operatório* de ressecções cirúrgicas de metástases hepáticas.

Até o presente momento, não há profilaxia validada para a SOS exceto a boa avaliação clínica no período antecedente e durante a quimioterapia, além de olhar atento durante programação de cirurgia hepática. Orientações gerais como perda de peso, tratamento de doenças metabólicas e uso de doses baixas de álcool e drogas com hepatotoxicidade conhecida parecem ser adequadas. As drogas citadas não estão ainda disponíveis para profilaxia neste contexto fora de estudos clínicos.

Apesar do pouco material disponível na literatura sobre o tema abordado, há algumas informações que merecem destaque.

No âmbito do diagnóstico da síndrome, devemos lembrar que a mesma constitui diagnóstico de exclusão, devendo sempre ser pesquisadas causas de hepatopatia e de hipertensão portal em fígado não cirrótico. Não há até o presente momento características definitivas da SOS seja em exames de imagem, laboratoriais ou mesmo no exame histopatológico.

Em todos os candidatos a esquemas com Oxaliplatina devemos ter atenção a presença de hepatites virais, uso de álcool, história epidemiológica favorável a esquistossomose e alterações basais do hepatograma ou de morfologia hepática.

Especialmente no caso dos pacientes com programação de cirurgia hepática pode convir atenção especial aos exames citados além dos aspectos macro e microscópicos no momento do ato operatório. É possível que a avaliação com imagens - especialmente a elastografia hepática – venha a acrescentar informações relevantes quanto ao enrijecimento hepático associado a toxicidade do tratamento.

Trombocitopenia e neuropatia devem levantar suspeitas para o diagnóstico, sendo o último um marcador clínico de toxicidade ao quimioterápico. No futuro, talvez tenhamos *scores* que permitam maior suspeição clínica, em combinação de informações como exames de imagem (incluindo elastografia, doppler do sistema porta, tomografia e ressonância possivelmente com contrastes hepatoespecíficos) e laboratoriais.

O tratamento desta condição permanece com terapêutica exclusiva de suporte, portanto inespecífica, direcionada aos sinais e sintomas de hipertensão portal e insuficiência hepática. Pode-se indicar a realização de embolização esplênica parcial como tratamento eficaz e seguro da trombocitopenia que impede o tratamento oncológico pleno. A boa avaliação da reserva hepática antes de uma ressecção cirúrgica é fundamental^{33, 34}.

REFERÊNCIAS

1. CHU, E.; DEVITA, Jr.; VINCENT, T. **Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2017**. 17th Ed. Jones & Bartlett Learning. 2017.
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Atlas online**. Rio de Janeiro. Disponível em Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>. Acesso em dezembro de 2018.
3. VENOOK, A.P. **Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases**. Disponível em: UpToDate. Acesso em dezembro de 2018.
4. DOHERTY, G.M. **Current Diagnosis & Treatment Surgery**. 14th ed. McGraw-Hill Education. 2015.
5. VALLA, D.C; CAZALS-HATEM, D. Sinusoidal obstruction syndrome. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v.40, n.4, p. 378-385, 2016.
6. SALTZ, L.B. *et al*. Bevacizumab in combination with Oxaliplatin-based chemotherapy as first line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. **J Clin Oncol**. v.26, p.2013-9, 2008.
7. MASI, G. *et al*. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with FOLFOXIRI followed by radical surgery of metastases. **Ann Surg**, v.249, p.420-5, 2009.
8. Disponível em: <http://fbt.cz/en/skripta/ix-travici-soustava/5-jatra-a-biotransformace-xenobiotik/>. Acesso em dezembro de 2018.
9. DELEVE L.D. *et al*. Sinusoidal Obstruction Syndrome in the rat is prevented by matrix metalloproteinase inhibition. **Gastroenterology**, v.125, p.882-90, 2003.
10. ROBINSON,S. *et al*. PWE-149 Gene expression in oxaliplatin related sinusoidal obstruction syndrome. **Gut**, v. 61, suppl. A 35, 2012.
11. NEGRIN, R.S. **Diagnosis of hepatic sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) following hematopoietic cell transplantation**. Disponível em: UpToDate. Acesso em dezembro de 2018.
12. FLOYD, J.V. *et al*. **Chemotherapy hepatotoxicity and dose modification in patients with liver disease**. Disponível em: UpToDate. Acesso em dezembro de 2018.
13. CHOI, J.H. *et al*. Oxaliplatin-induced sinusoidal obstruction syndrome mimicking metastatic colon cancer in the liver. **Oncol Lett**, v.11, n.4, p.2861-64, 2016.

14. RUBBIA-BRANDT, L. *et al.* Severe sinusoidal hepatic obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. **Ann Oncol**, v.15, p.460-6, 2004.
15. NAM, S.J. *et al.* Chemotherapy-associated hepatopathy in korean colorectal cancer liver metastasis patients: oxaliplatin-based chemotherapy and sinusoidal injury. **Korean J Pathol**, v.46, p.22-9, 2012.
16. WARD, J. *et al.* Sinusoidal obstruction syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. **J Clin Oncol**, v.26, p.4304-10, 2008.
17. AL-MUKHTAR, A. *et al.* Primavist™ in the Diagnosis of Oxaliplatin Induced Sinusoidal Obstruction: A Case Report. **Journal of Cancer Therapy**, v.2, p. 381-3, 2011.
18. SHIN, N.Y. *et al.* Accuracy of Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. **Eur Radiol**, v.22, p. 864-71, 2012.
19. OKI, E. *et al.* Transient Elastography for the Prediction of Oxaliplatin-Associated Liver Injury in Colon Cancer Patients: A Preliminary Analysis. **Journal of gastrointestinal cancer**. 2009.
20. OVERMAN, M.J. *et al.* Oxaliplatin-Mediated Increase in Spleen Size As a Biomarker for the Development of Hepatic Sinusoidal Injury. **Journal of Clin Oncol**, v.28, p. 2549-5, 2010.
21. ANGITAPALLI, R. *et al.* Adjuvant FOLFOX chemotherapy and splenomegaly in patients with stages II-III colorectal cancer. **Oncology**, v.76, p.363-8, 2009.
22. ALOIA, T. *et al.* Liver Histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. **J Clin Oncol**, v.24, p.2065-72, 2006.
23. VAUTHEY, J.N. *et al.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. **J Clin Oncol**, v. 24, p. 2065-72, 2006.
24. RIBERO, D. *et al.* Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. **Cancer**, v.110, p. 2761-67, 2007.
25. KLINGER, M. *et al.* Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. **Eur J Surg Oncol**, v. 35, p. 515-20, 2009.

26. PARK, S. *et al.* Changes in Noninvasive Liver Fibrosis Indices and Spleen Size During Chemotherapy: Potential Markers for Oxaliplatin-Induced Sinusoidal Obstruction Syndrome. **Medicine** (Baltimore); v.95, Suppl e2454, 2016.
27. NARITA, M. *et al.* A phosphodiesterase III inhibitor protects rat liver from sinusoidal obstruction syndrome through heme oxygenase-1 induction. **Ann Surg**; p.806-13, 2009.
28. NARITA, M. *et al.* Dai-kenchu-to attenuates rat sinusoidal obstruction syndrome by inhibiting the accumulation of neutrophils in the liver. **J Gastroenterol Hepatol**; v.24, p.1051-7, 2009.
29. EZZAT, T. *et al.* The flavonoid monoHER prevents monocrotaline-induced hepatic sinusoidal injury in rats. **J Surg Oncol**; v.106, p.72-8, 2012.
30. NAKAMURA K. *et al.* Sorafenib attenuates monocrotaline-induced sinusoidal obstruction syndrome in rats through suppression of JNK and MMP-9. **J Hepatol**, v. 57, p.1037-43, 2012.
31. PERIASAMY S. *et al.* Therapeutic Sesamol attenuates monocrotaline-induced sinusoidal obstruction syndrome in rats by inhibiting matrix metalloproteinase-9. **Cell Biochem Biophys**; v. 61, p.327-36, 2011.
32. LUZ, J.H. *et al.* Partial splenic embolization to permit continuation of systemic chemotherapy. **Cancer Med**, p. 271-20, 2016.
33. NORDLINGER, B. *et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 37, p.1007-6, 2008.
34. MORINE, Y. *et al.* Evaluation and management of pelatic injury induced by oxaliplatin-based chemotherapy in patients with hepatic resection for colorectal liver metastasis. **Hepatol Research**, v.44, p. 59-69, 2014.