

# BMJ Best Practice

## Síndrome da lise tumoral

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	16
<b>Tratamento</b>	<b>18</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	23
<b>Acompanhamento</b>	<b>33</b>
Recomendações	33
Complicações	33
Prognóstico	34
<b>Diretrizes</b>	<b>35</b>
Diretrizes de tratamento	35
<b>Referências</b>	<b>36</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>40</b>

## Resumo

- ◇ Definida como uma combinação de anormalidades metabólicas e eletrolíticas que ocorrem espontaneamente ou após o início do tratamento citotóxico em pacientes com câncer. Caracteriza-se por lise celular excessiva.
- ◇ Mais comumente associada com malignidades altamente proliferativas, volumosas e quimiossensíveis, como linfomas e leucemias.
- ◇ A síndrome da lise tumoral (SLT) laboratorial é caracterizada como uma combinação de 2 das seguintes: hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalemia ou hipocalcemia. A SLT clínica é definida como a SLT laboratorial associada a uma das seguintes: aumento da creatinina sérica, arritmia cardíaca, atividade convulsiva ou morte súbita.
- ◇ A identificação de pacientes de alto risco e o manejo preventivo apropriado reduzem significativamente o risco de evoluir para a síndrome. Hidratação intensa em associação com agentes hipouricêmicos constitui a base da prevenção e do tratamento.

## Definição

A síndrome da lise tumoral (SLT) é definida como uma combinação de anormalidades metabólicas e eletrolíticas que ocorrem em pacientes com câncer, geralmente após o início do tratamento citotóxico, mas também pode ocorrer espontaneamente. Ela é caracterizada por lise celular excessiva, resultando em hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia e hipocalcemia. A SLT é mais comum com linfomas e leucemias, em especial o linfoma de Burkitt e a leucemia linfóide aguda. Ela também está associada com outras neoplasias hematológicas e tumores sólidos.

## Epidemiologia

A incidência da síndrome da lise tumoral (SLT) é desconhecida, pois ela não foi avaliada ou documentada com precisão na maioria dos tipos de tumor. Ela é mais prevalente em malignidades com altas taxas de proliferação, carga tumoral e quimiossensibilidade. Um estudo (433 adultos, 322 crianças) relatou uma incidência de 6.1% em linfoma não Hodgkin (LNH), 5.2% em leucemia linfocítica aguda e 3.4% em pacientes com leucemia mieloide aguda.[3] De 1791 pacientes pediátricos com LNH, 4.4% (78 pacientes) desenvolveram SLT. A prevalência da SLT laboratorial e clínica é variável. Em pacientes com LNH de médio ou alto grau, a SLT clínica foi relatada em 6%, mas havia evidência de SLT laboratorial em 42%.[2] Em pacientes com leucemia mieloide aguda tratados com quimioterapia de indução, 5% foram diagnosticados com SLT clínica e 12% com características laboratoriais de SLT.[4] [5] [6]

Homens e mulheres de qualquer faixa etária ou etnia podem ser afetados. A idade avançada pode aumentar o risco de evoluir para SLT em razão da menor taxa de filtração glomerular. A introdução de quimioterapia mais agressiva no manejo de neoplasias hematológicas e a rara ocorrência da síndrome em alguns tumores sólidos, como carcinoma de células renais,[7] pode contribuir para o aumento geral da incidência.

## Etiologia

A síndrome da lise tumoral (SLT) aparece em neoplasias hematológicas caracterizadas por uma alta taxa de proliferação, especialmente linfoma não Hodgkin, leucemia linfocítica aguda e leucemia mieloide aguda. Menos frequentemente, a síndrome da lise tumoral (SLT) aparece em outras neoplasias hematológicas, como leucemia linfocítica crônica e mieloma múltiplo.[8] [9] Ela é raramente associada com tumores sólidos, mas até o momento foi descrita em diversos cânceres primários, incluindo câncer de mama, câncer pulmonar de células pequenas e câncer de testículo.[10] [11]

O risco de evoluir para SLT será aumentado se o tumor consistir de células de divisão rápida, se o volume da doença for alto e se a resposta ao tratamento for boa.[1] Comprometimento renal preexistente e/ou desidratação são fatores predisponentes que podem ser modificados e devem ser identificados antes do início do tratamento. Alta concentração sérica de lactato desidrogenase e alta contagem de leucócitos se correlacionam com maior volume de tumor e estão associadas com alta probabilidade de SLT. Embora haja uma correlação entre idade avançada e SLT, a idade não é um fator de risco independente.[4] A probabilidade aumentada de desenvolver SLT está provavelmente relacionada a uma redução na taxa de filtração glomerular.

## Fisiopatologia

Células malignas têm alta taxa de turnover celular e produzem mais produtos de ácido nucleico (que se transformam em ácido úrico) e fosfato (aproximadamente 4 vezes a quantidade presente em um linfócito normal). A síndrome da lise tumoral (SLT) é causada pela rápida destruição das células do tumor, geralmente em resposta à quimioterapia. A liberação do conteúdo intracelular na corrente sanguínea causa elevação dos níveis séricos de ácido úrico, potássio e fosfato, e uma redução do nível de cálcio.<sup>[12]</sup>

A capacidade do rim de eliminar essas grandes quantidades de subprodutos se torna saturada.

- A hiperuricemia, em combinação com urina ácida e redução do fluxo urinário, pode resultar em precipitação de cristais de ácido úrico, obstrução tubular renal e declínio na função renal. Esse é o mecanismo mais comum de insuficiência renal aguda na SLT.
- A hiperfosfatemia pode ocasionar a formação de cristais de fosfato de cálcio e precipitação, resultando em nefrocalcinose e obstrução urinária.
- A hipocalcemia secundária foi relatada como consequência da hiperfosfatemia, que pode ser sintomática se for grave.
- A hipercalemia está relacionada à degradação maciça de células, mas pode ser exacerbada pelo desenvolvimento de insuficiência renal aguda ou acidose láctica.

As manifestações clínicas da SLT estão diretamente relacionadas a essas anormalidades fisiopatológicas. Hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia podem resultar em arritmias cardíacas e morte súbita. A hipocalcemia pode causar câibras musculares, tetania e convulsões. A insuficiência renal aguda pode causar sobrecarga hídrica e edema pulmonar.<sup>[1] [13] [14]</sup>

## Classificação

### Cairo and Bishop<sup>[1]</sup>

Essa classificação representa uma versão modificada da classificação de Hande Garrow<sup>[2]</sup> e divide os pacientes com síndrome de lise tumoral (SLT) em 2 categorias:

- SLT laboratorial: anormalidade em 2 ou mais dos seguintes fatores, ocorrendo 3 dias antes ou 7 dias depois da quimioterapia:
  - Ácido úrico >476 micromoles/L (8 mg/dL) ou um aumento de 25%
  - Potássio >6.0 mmol/L (6 mg/L) ou um aumento de 25%
  - Fosfato >2.1 mmol/L (6.5 mg/dL) em crianças ou >1.45 mmol/L (4.5 mg/dL) em adultos ou um aumento de 25%
  - Cálcio <1.75 mmol/L (7 mg/dL) ou diminuição em 25% do valor da linha basal.
- SLT clínica: SLT laboratorial associada a um ou mais dos seguintes fatores:
  - Creatinina sérica aumentada (>1.5 vez o limite superior do normal)
  - Arritmia cardíaca ou morte súbita
  - Convulsão.

Além disso, pacientes com câncer e sem evidência clínica ou laboratorial de SLT são divididos em grupos de baixo e de alto risco para desenvolver SLT.

## Etiológica

### Citotóxica

- SLT associada com o início de quimioterapia, corticosteroides ou radioterapia.

### Espontânea

- SLT que ocorre antes do tratamento (com ausência de hiperfosfatemia). A insuficiência renal aguda pode decorrer de nefropatia por ácido úrico isolada.

## Prevenção primária

A prevenção é a intervenção mais importante e depende do reconhecimento precoce de pacientes com risco de evoluir para síndrome da lise tumoral (SLT) e do início das medidas apropriadas.[1] Na prática clínica, os pacientes podem ser divididos em baixo, médio ou alto risco de evoluir para SLT, dependendo do tipo de malignidade.[2] [16] [22] [23]

### Baixo risco

- Pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) indolente ou malignidades pouco proliferativas são de baixo risco.[16] Estes pacientes podem ser observados com monitoramento regular da bioquímica sérica (incluindo ácido úrico, fosfato, potássio, cálcio, ureia, creatinina e lactato desidrogenase) e avaliação regular do equilíbrio hídrico e dos sinais vitais.

### Médio risco

- Inclui os pacientes com linfoma difuso de grandes células B, leucemia linfóide aguda (LLA; com contagem de leucócitos 50,000 a 100,000/microlitro), leucemia mieloide aguda (LMA; com contagem de leucócitos 10,000 a 50,000/microlitro), leucemia linfocítica crônica (LLC; com contagem de leucócitos 10,000 a 100,000/microlitro ou tratada com fludarabina), leucemia mieloide crônica (LMC), mieloma múltiplo e tumores sólidos com resposta rápida à terapia.[16]
- Dois dias antes do início da terapia citotóxica sistêmica, os pacientes com risco médio devem receber hidratação intravenosa com cloreto de sódio isotônico para manter um débito urinário de 100 mL/hora (3 mL/kg/hora em crianças <10 kg de peso corporal). A hidratação agressiva melhora o volume intravascular e o fluxo sanguíneo renal.[1] [16] Uma alta taxa de filtração glomerular melhora a eliminação de ácido úrico e fosfato, causando redução dos níveis de ácido úrico, fosfato e potássio na corrente sanguínea.
- Se o débito urinário não for satisfatório mesmo após a reposição volêmica, diuréticos de alça podem ser usados.[1] No entanto, diuréticos de alça podem causar precipitação de ácido úrico e de fosfato de cálcio nos túbulos; logo, devem ser evitados em pacientes com obstrução renal ou depleção de volume.[24]
- A alcalinização da urina não é mais rotineiramente recomendada, embora alguns centros ainda incentivem essa abordagem.[16] Se desejado, pode-se usar bicarbonato de sódio para aumentar o pH urinário. Faltam evidências para dar suporte à sua superioridade sobre a reposição volêmica isolada para prevenir a nefropatia por uratos e, na presença de hiperfosfatemia, ele pode causar a precipitação de cristais de cálcio.
- Agentes quelantes do fosfato, como antiácidos com compostos de alumínio, são usados para reduzir a absorção intestinal do fosfato.[1] [16]
- O alopurinol é um inibidor competitivo da xantina oxidase, impedindo a degradação das purinas em ácido úrico. Embora possa impedir sua formação, ele não pode destruir o ácido úrico já presente.[1] [16] Demonstrou-se que ele reduz a incidência de nefropatia por uratos relacionada à precipitação de cristais de ácido úrico.[25] [26] Quando usado juntamente com agentes quimioterápicos à base de purinas, como mercaptopurina ou azatioprina, é necessário reduzir a dose desses agentes. Ele é contraindicado em combinação com a capecitabina.
- O manejo inicial com uma dose única de uma enzima urato-oxidase recombinante (rasburicase) pode ser considerado em pacientes pediátricos.[5] [27] Ela deve ser iniciada em adultos se o tratamento com alopurinol não for eficaz em relação à hiperuricemia.[16]

### Alto risco

- Inclui pacientes com malignidades altamente proliferativas, como linfoma de Burkitt, leucemia linfóide, LLA de células B, LLA com contagem de leucócitos  $\geq 100 \times 10^9/L$  (100,000/microlitro) e LMA com contagem de linfócitos  $\geq 50 \times 10^9/L$  (50,000/microlitro).[16]
- As intervenções preventivas são as mesmas dos pacientes com risco médio, mas a rasburicase é usada em vez do alopurinol.[16] Isso transforma o ácido úrico em alantoína. A alantoína é 5 a 10 vezes mais solúvel na urina que o ácido úrico. Consequentemente, ela é eliminada muito mais facilmente pelo rim.[28] Demonstrou-se que a rasburicase reduziu a concentração mediana de ácido úrico de 577 a 60 micromoles/L em 4 horas de tratamento.[29] Em virtude de seu alto custo, ela é geralmente reservada para pacientes em alto risco ou para o tratamento de SLT estabelecida.



Aproximadamente 1% dos receptores desenvolvem reações de hipersensibilidade. Os níveis séricos de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fosfato, lactato desidrogenase e ácido úrico devem ser determinados antes da terapia, 1 a 2 vezes ao dia nos primeiros 3 dias e uma vez ao dia depois disso. Todos os pacientes devem fazer exames regulares (no mínimo diariamente) de pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória.

- Agentes nefrotóxicos, como AINEs, antibióticos aminoglicosídeos e contraste intravenoso, devem ser evitados em pacientes com neoplasia hematológica submetidos a quimioterapia. Medicamentos que aumentam os níveis de ácido úrico, potássio e fosfato, como tiazida ou diuréticos poupadores de potássio, devem ser evitados na medida do possível.

## Prevenção secundária

Existem poucos dados sobre a recorrência da síndrome de lise tumoral (SLT) após a primeira apresentação,<sup>[37]</sup> mas todos os pacientes diagnosticados com SLT devem continuar com alopurinol profilático pela duração da quimioterapia.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 19 anos de idade é diagnosticado com um linfoma não Hodgkin altamente proliferativo. A doença é volumosa, envolvendo linfonodos acima e abaixo do diafragma, baço e medula óssea. A lactato desidrogenase sérica está significativamente elevada, mas a função renal e os eletrólitos estão dentro dos limites normais. Vinte e quatro horas após iniciar quimioterapia agressiva, ele queixou-se de náuseas, vômitos, diarreia e letargia. Ele se tornou oligúrico e está hipertenso e com taquicardia. A bioquímica mostra ácido úrico, potássio e fosfato elevados, além de ureia e creatinina elevadas.

### Caso clínico #2

Uma mulher de 69 anos com história de 2 anos de leucemia linfocítica crônica se apresenta com uma contagem de leucócitos de  $41 \times 10^9/L$  (41,000/microlitro). Ela tem uma história médica pregressa de hipertensão e comprometimento renal leve relacionada ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) para osteoartrite. Ela é iniciada em quimioterapia sistêmica com fludarabina. No acompanhamento 7 dias após o início do tratamento, ela queixou-se de fadiga e fraqueza. Sua contagem de leucócitos diminuiu para níveis normais, mas a bioquímica sérica revelou hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e uma deterioração significativa da função renal.

## Outras apresentações

A síndrome da lise tumoral (SLT) é geralmente associada com o início da quimioterapia em malignidades altamente proliferativas, volumosas e quimiossensíveis, mais comumente linfomas e leucemias. Raramente, ela se apresenta de maneira espontânea. A apresentação de SLT em malignidades sólidas é incomum.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Alguns pacientes com síndrome da lise tumoral (SLT) podem ser assintomáticos nos estágios iniciais e, no momento em que os sintomas surgirem, podem representar risco de vida. O objetivo é identificar pacientes com alto risco e tratá-los de maneira apropriada antes do desenvolvimento da síndrome clínica. Embora uma história detalhada e exames sejam importantes, o diagnóstico definitivo da SLT é baseado na bioquímica sérica.

### História

A SLT geralmente se desenvolve em neoplasias hematológicas caracterizadas por uma alta taxa de proliferação, especialmente linfoma não Hodgkin (LNH), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia mieloide aguda. Menos frequentemente, a síndrome da lise tumoral (SLT) aparece em outras neoplasias hematológicas, como leucemia linfocítica crônica e mieloma múltiplo.[8] [9] No geral, a SLT talvez seja a emergência oncológica mais comumente observada em crianças e adultos jovens afetados por neoplasias hematológicas.[30] Ela é raramente associada com tumores sólidos, mas até o momento foi descrita em diversos cânceres primários, incluindo câncer de mama, câncer pulmonar de células pequenas e câncer de testículo.[10] [11]

Os pacientes podem ser divididos em baixo, médio ou alto risco de evoluir para SLT, dependendo do tipo de malignidade.[1] [2] [16] [22] [23]

- Baixo risco: pacientes com LNH indolente ou malignidades pouco proliferativas são de baixo risco.[16]
- Risco intermediário: inclui os pacientes com linfoma difuso de grandes células, leucemia linfóide aguda (com contagem de leucócitos de 50 a 100 x 10<sup>9</sup>/L [50,000 a 100,000/microlitro]), leucemia mieloide aguda (LMA; com contagem de leucócitos de 10 a 50 x 10<sup>9</sup>/L [10,000 a 50,000/microlitro]), leucemia linfocítica crônica (LLC; com contagem de leucócitos de 10 a 100 x 10<sup>9</sup>/L [10,000 a 100,000/microlitro] ou tratada com fludarabina), leucemia mieloide crônica (LMC), mieloma múltiplo ou tumores sólidos com resposta rápida à terapia.[16]
- Alto risco: inclui pacientes com linfoma de Burkitt, leucemia linfóide, LLA de células B, LLA com contagem de leucócitos ≥100 x 10<sup>9</sup>/L (100,000/microlitro) e LMA com contagem de linfócitos ≥50 x 10<sup>9</sup>/L (50,000/microlitro).[16]

Outros fatores que aumentam o risco de evoluir para SLT incluem:

- Tumores grandes e volumosos na apresentação
- Alta sensibilidade à quimioterapia
- Comprometimento/anormalidade renal ou depleção de volume subjacentes
- Pacientes idosos
- Pacientes que estão tomando medicamentos nefrotóxicos.

Geralmente, a SLT aparece até 7 dias após o início da quimioterapia sistêmica intensiva. Ela foi associada com a administração de agentes direcionados (bortezomibe/sunitinibe), flavopiridol, corticosteroides, imunoterapia, radioterapia e quimioterapia intratecal.[18] [19] [20] [21] Raramente, a SLT pode ocorrer de maneira espontânea antes de qualquer tratamento sistêmico. A bioquímica deve ser examinada na primeira apresentação, antes do início do tratamento. Leucocitose, comprometimento renal preexistente e níveis elevados de lactato desidrogenase e de ácido úrico são todos fatores de risco.

Sintomas sugestivos da síndrome clínica incluem náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, fraqueza muscular, câibras musculares, letargia, parestesia ou laringoespasma.

## Exame

Sinais relacionados às características ou complicações da síndrome podem incluir hipertensão ou hipotensão; oligúria, anúria ou hematuria; e sinais de arritmias cardíacas (por exemplo, síncope, dor torácica ou dispnéia). Com hipocalcemia grave, podem se desenvolver tetania, sinal de Chvostek, sinal de Trousseau ou convulsões. A hipocalcemia leve é frequentemente assintomática.

É provável que o exame clínico revele sinais atribuíveis à malignidade subjacente, como linfadenopatia palpável ou esplenomegalia no caso de distúrbios linfoproliferativos.

## Investigações

A SLT laboratorial é definida como uma anormalidade em 2 ou mais dos seguintes fatores, ocorrendo até 3 dias antes ou 7 dias depois da quimioterapia:

- Ácido úrico >476 micromoles/L (8 mg/dL) ou aumento de 25%
- Potássio >6.0 mmol/L (6 mg/L) ou aumento de 25%

- Fosfato >2.1 mmol/L (6.5 mg/dL) em crianças ou >1.45 mmol/L em adultos (4.5 mg/dL) ou aumento de 25%
- Cálcio <1.75 mmol/L (7 mg/dL) ou diminuição em 25% do valor da linha basal.

A bioquímica também pode revelar comprometimento renal com níveis elevados de ureia e creatinina. A SLT laboratorial se torna clinicamente relevante quando é associada a um nível de creatinina  $\geq 1.5$  vez o limite superior do normal ou com evidências de complicações, como arritmia cardíaca ou convulsão.[1] Se houver evidência de SLT, o exame da bioquímica sérica (ácido úrico, potássio, fosfato, cálcio, ureia, creatinina e lactato desidrogenase) deve ser repetido pelo menos duas vezes ao dia.

O pH urinário deve ser examinado antes do início da terapia sistêmica e sempre na presença de hiperuricemia, pois a nefropatia por uratos é mais provável em níveis ácidos de pH.

Na presença de hipercalemia e hipocalcemia, é necessário um eletrocardiograma (ECG) com ou sem monitoramento cardíaco contínuo, pois podem desenvolver-se arritmias com risco de vida. Monitoramento cardíaco contínuo é recomendado durante qualquer tratamento farmacológico de uma arritmia ou quando o potássio sérico está significativamente alto (>7 mmol/L).

## Fatores de risco

### Fortes

#### neoplasia hematológica

- Neoplasias hematológicas caracterizadas por uma alta taxa de proliferação, especialmente linfoma não Hodgkin, leucemia linfocítica aguda e leucemia mieloide aguda. Menos frequentemente, a síndrome da lise tumoral (SLT) aparece em outras neoplasias hematológicas, como leucemia linfocítica crônica e mieloma múltiplo.[8] [9] Ela é raramente associada com tumores sólidos, mas até o momento foi descrita em diversos cânceres primários, incluindo câncer de mama, câncer pulmonar de células pequenas e câncer de testículo.[10] [11]

#### grande carga tumoral

- A liberação de grandes quantidades de potássio, fosfato e ácido úrico na circulação resulta na saturação da capacidade renal de excretar esses subprodutos. Quanto maior a carga tumoral, mais células são destruídas e maior é a probabilidade de desenvolver SLT.[2] [15] [16] Altos níveis de lactato desidrogenase, contagem de leucócitos e ácido úrico pré-tratamento são representativos de uma grande carga tumoral. Eles foram estabelecidos como fatores de risco independentes.[2] [4] [17]

#### tumores quimiossensíveis

- Tumores que demonstram alta sensibilidade a regimes de quimioterapia e de quimioterapia intensiva estão associados com um risco mais alto. De modo semelhante, combinações citotóxicas que envolvem medicamentos altamente ativos e ciclo-específicos (cisplatina, etoposídeo, citosina arabinosídeo) são mais comumente associadas com SLT.[1] [8] [16]

#### quimioterapia recente

- Geralmente, a SLT aparece até 7 dias após o início da quimioterapia sistêmica intensiva. Ela foi associada com a administração de agentes direcionados (bortezomibe/sunitinibe), flavopirodol, corticosteroides, imunoterapia, radioterapia e quimioterapia intratecal.[18] [19] [20] [21] Raramente, a SLT pode ocorrer de maneira espontânea antes do início do tratamento.

**comprometimento renal**

- Creatinina sérica elevada (>1.5 vez o limite superior do normal) e desidratação são fatores de risco potencialmente modificáveis predisponentes à SLT.

**desidratação**

- Creatinina sérica elevada (>1.5 vez o limite superior do normal) e desidratação são fatores de risco potencialmente modificáveis predisponentes à SLT.

**Fracos****idade avançada**

- Embora haja uma correlação entre idade avançada e SLT, a idade não é um fator de risco independente.[4] A probabilidade aumentada de desenvolver SLT está provavelmente relacionada a uma redução na taxa de filtração glomerular.

**medicamentos nefrotóxicos**

- Medicamentos, como antibióticos aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), podem causar ou agravar o comprometimento renal e aumentar o risco de SLT.

## Anamnese e exame físico

**Principais fatores de diagnóstico****história de neoplasia hematológica (comum)**

- Pacientes com neoplasias hematológicas com alta taxa de proliferação e carga tumoral estão em alto risco para síndrome da lise tumoral (SLT). Pacientes com tumores quimiossensíveis frequentemente são submetidos a quimioterapia intensiva, o que aumenta ainda mais o risco.

**comprometimento renal preexistente (comum)**

- Creatinina sérica elevada (>1.5 vez o limite superior do normal) e desidratação são fatores de risco potencialmente modificáveis predisponentes à SLT.

**síncope/dor torácica/dispneia (incomum)**

- Arritmia cardíaca pode surgir como manifestação de hipercalemia ou hipocalcemia. Se não for diagnosticada ou tratada, pode causar morte súbita.

**convulsões (incomum)**

- Raramente, podem ocorrer com hiperfosfatemia ou hipocalcemia grave.

**Outros fatores de diagnóstico****náuseas e vômitos (comum)**

- Geralmente relacionados à quimioterapia, mas podem estar relacionados ao desequilíbrio bioquímico, como hiperuricemia, hiperfosfatemia ou hipercalemia.

**anorexia (comum)**

- Pode ser causada por hiperuricemia ou hiperfosfatemia.

**diarreia (comum)**

- Pode ser causada por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia ou hipocalcemia.

**fraqueza muscular (comum)**

- Pode ser secundária a hipercalcemia, hiperfosfatemia ou hipocalcemia.

**cãibras musculares (comum)**

- Podem ser secundárias a hiperfosfatemia ou hipocalcemia.

**letargia (comum)**

- Um achado geral comum. Pode ser causada pelo tratamento, pela malignidade subjacente, por anormalidades bioquímicas ou por insuficiência renal.

**parestesia (comum)**

- Pode ser causada por hipercalcemia ou hipocalcemia.

**linfadenopatia (comum)**

- Causada por malignidade subjacente.

**esplenomegalia (comum)**

- Causada por malignidade subjacente.

**hipertensão/hipotensão (comum)**

- Excesso ou depleção de volume podem ser causados por insuficiência renal.

**oligúria/anúria/hematúria (comum)**

- Manifestações da insuficiência renal.

**malignidade de tumor sólido (incomum)**

- Raramente, a SLT pode se desenvolver em tumores sólidos. Ela foi descrita no câncer da mama, no câncer pulmonar de células pequenas, no câncer do testículo e no neuroblastoma.<sup>[10]</sup>

**laringoespasmo (incomum)**

- Raramente pode ocorrer com hipocalcemia grave.

**tetania (incomum)**

- Associado com hipocalcemia grave.

**sinal de Trousseau (incomum)**

- Sinal de hipocalcemia grave.

**sinal de Chvostek (incomum)**

- Sinal de hipocalcemia grave.

**edema periférico (incomum)**

- Pode ocorrer como consequência de insuficiência renal.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>ácido úrico sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A bioquímica deve ser examinada diariamente antes do início da quimioterapia e por 2 a 3 dias após o início do tratamento.</li> </ul>	<b>&gt;476 micromoles/L (8 mg/dL) ou um aumento de 25%</b>
<b>fosfato sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A bioquímica deve ser examinada diariamente antes do início da quimioterapia e por 2 a 3 dias após o início do tratamento.</li> </ul>	<b>&gt;2.1 mmol/L (6.5 mg/dL) em crianças ou um aumento de 25%, &gt;1.45 mmol/L (4.5 mg/dL) em adultos ou um aumento de 25%</b>
<b>potássio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A bioquímica deve ser examinada diariamente antes do início da quimioterapia e por 2 a 3 dias após o início do tratamento.</li> </ul>	<b>&gt;6.0 mmol/L (6 mg/L) ou aumento de 25%</b>
<b>cálcio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A bioquímica deve ser examinada diariamente antes do início da quimioterapia e por 2 a 3 dias após o início do tratamento.</li> </ul>	<b>&lt;1.75 mmol/L (7 mg/dL) ou uma redução de 25%</b>
<b>hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Altos níveis de leucócitos antes do tratamento aumentam a probabilidade de desenvolver SLT laboratorial e clínica. É um fator de risco independente.[2] [4] [17]</li> </ul>	<b>níveis elevados de leucócitos (&gt;25,000/microlitro) aumentam o risco de síndrome da lise tumoral (SLT)</b>
<b>lactato desidrogenase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Altos níveis antes do tratamento aumentam a probabilidade de desenvolver SLT laboratorial e clínica. É um fator de risco independente.[2] [4] [17]</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>creatinina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um sinal de SLT clínica.</li> </ul>	<b>&gt;1.5 vez o limite superior do normal</b>
<b>ureia sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Compatível com comprometimento renal e insuficiência renal aguda, ou pode estar elevada por desidratação.</li> </ul>	<b>elevada com insuficiência renal aguda</b>
<b>pH da urina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O ácido úrico é pouco solúvel em água e se torna menos solúvel em um ambiente ácido (pH da urina &lt;5).[2] Cristais de ácido úrico podem se precipitar nos túbulos renais e causar obstrução tubular e nefropatia.</li> </ul>	<b>≤5</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>eletrocardiograma (ECG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anormalidades com hipercalemia incluem ondas T altas, prolongamento dos intervalos PR e QRS e achatamento das ondas P. Isso pode ser seguido por bloqueios de condução atrioventriculares e fibrilação ventricular ou assistolia. Na hipocalcemia, pode-se observar prolongamento do QT, o que predispõe a arritmias ventriculares.</li> </ul>	<b>arritmia com hipercalemia, hiperfosfatemia ou hipocalcemia</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Hiperuricemia isolada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Também associada a malignidades, em especial tumores hematológicos.[12] [31] [32]</li> <li>Pode ser assintomática ou se apresentar com nefrolitíase ou gota.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis séricos de potássio, fosfato e cálcio estão normais.</li> </ul>
<b>Hipercalemia isolada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode se apresentar com fadiga, fraqueza, parestesia, palpitações ou arritmias com risco de vida. O paciente pode estar tomando medicamentos poupadores de potássio, heparina sistêmica ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Insuficiência renal e transfusões de sangue frequentes podem contribuir.[33]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis séricos de ácido úrico, fosfato e cálcio estão normais.</li> </ul>
<b>Hiperfosfatemia isolada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de desidratação e depleção de volume, embolia pulmonar, metástases ósseas ou insuficiência renal avançada.[33] O uso de bifosfonatos, laxativos e antiácidos pode contribuir. Sintomas como tetania e câibras são relacionados à hipocalcemia causada pela hiperfosfatemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis séricos de ácido úrico, potássio e cálcio estão normais.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipocalcemia elevada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dormência ou formigamento perioral, parestesia das mãos e pés, sinal de Trousseau ou de Chvostek positivo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis séricos de ácido úrico, fosfato e potássio estão normais.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Cairo and Bishop classification system, 2004[1]

Essa classificação representa uma versão modificada da classificação de Hande Garrow[2] e divide os pacientes com síndrome de lise tumoral (SLT) em 2 categorias:

- SLT laboratorial: anormalidade em 2 ou mais dos seguintes fatores, ocorrendo 3 dias antes ou 7 dias depois da quimioterapia:
  - Ácido úrico >476 micromoles/L (8 mg/dL) ou um aumento de 25%
  - Potássio >6.0 mmol/L (6 mg/L) ou um aumento de 25%
  - Fosfato >2.1 mmol/L (6.5 mg/dL) em crianças ou >1.45 mmol/L (4.5 mg/dL) em adultos ou um aumento de 25%
  - Cálcio <1.75 mmol/L (7 mg/dL) ou diminuição em 25% do valor da linha basal.
- SLT clínica: SLT laboratorial associada a um ou mais dos seguintes fatores:
  - Creatinina sérica aumentada (>1.5 vez o limite superior do normal)
  - Arritmia cardíaca ou morte súbita
  - Convulsão.

Além disso, pacientes com câncer e sem evidência clínica ou laboratorial de SLT são divididos em grupos de baixo e de alto risco para desenvolver SLT.

### Cairo and Bishop classification system for grading TLS, 2004[1]

#### Grau 0

- Nenhum sinal de SLT laboratorial, creatinina <1.5 vez o limite superior do normal e nenhuma manifestação clínica.

#### Grau 1

- Evidência laboratorial de SLT, creatinina 1.5 vez o limite superior do normal, pode estar presente arritmia cardíaca, mas é indicada apenas intervenção médica não urgente. Nenhuma atividade convulsiva.

#### Grau 2

- Evidência laboratorial de SLT, creatinina 1.5 a 3.0 vezes o limite superior do normal, arritmia cardíaca que exige intervenção não urgente. Eventual atividade convulsiva bem controlada por anticonvulsivantes, infrequente e que não interfere com as atividades da vida diária.

## Grau 3

- Evidência laboratorial de SLT, creatinina >3 a 6 vezes o limite superior do normal, arritmias cardíacas sintomáticas e não controláveis completamente por medicamentos ou que exigem um dispositivo (por exemplo, desfibrilador). Atividade convulsiva com alteração do nível de consciência ou transtorno convulsivo malcontrolado com surto de convulsões generalizadas.

## Grau 4

- Evidência laboratorial de SLT, creatinina >6 vezes o limite superior do normal, arritmia com risco de vida associada com insuficiência cardíaca, hipotensão, síncope ou choque. Atividade convulsiva prolongada, repetitiva ou difícil de controlar.

## Grau 5

- Evidência laboratorial de SLT e morte súbita.

## Abordagem passo a passo do tratamento

A prevenção é a intervenção mais importante e depende do reconhecimento precoce de pacientes com risco de evoluir para síndrome da lise tumoral (SLT) e do início das medidas apropriadas.<sup>[1]</sup> Se a SLT se desenvolver apesar da prevenção, o tratamento deverá envolver correção das anormalidades clínicas e laboratoriais e evitação de complicações (por exemplo, arritmia cardíaca ou convulsões) que podem ocasionar risco de vida.

### Prevenção

Na prática clínica, os pacientes podem ser divididos em baixo, médio ou alto risco de evoluir para SLT, dependendo do tipo de malignidade.<sup>[2] [16] [22] [23]</sup>

#### Baixo risco

- Pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) indolente ou malignidades pouco proliferativas são de baixo risco.<sup>[16]</sup> Estes pacientes podem ser observados com monitoramento regular da bioquímica sérica (incluindo ácido úrico, fosfato, potássio, cálcio, ureia, creatinina e lactato desidrogenase) e avaliação regular do equilíbrio hídrico e dos sinais vitais.

#### Médio risco

- Inclui os pacientes com linfoma difuso de grandes células B, leucemia linfóide aguda (LLA; com contagem de leucócitos de 50 a 100 x 10<sup>9</sup>/L [50,000 a 100,000/microlitro]), leucemia mieloide aguda (LMA; com contagem de leucócitos de 10 a 50 x 10<sup>9</sup>/L [10,000 a 50,000/microlitro]), leucemia linfocítica crônica (LLC; com contagem de leucócitos de 10 a 100 x 10<sup>9</sup>/L [10,000 a 100,000/microlitro] ou tratada com fludarabina), leucemia mieloide crônica (LMC), mieloma múltiplo e tumores sólidos com resposta rápida à terapia.<sup>[16]</sup>
- Dois dias antes do início da terapia citotóxica sistêmica, os pacientes com risco médio devem receber hidratação intravenosa com cloreto de sódio isotônico para manter um débito urinário de 100 mL/hora (3 mL/kg/hora em crianças <10 kg de peso corporal). A hidratação agressiva melhora o volume intravascular e o fluxo sanguíneo renal.<sup>[1] [16]</sup> Uma alta taxa de filtração glomerular melhora a eliminação de ácido úrico e fosfato, causando redução dos níveis de ácido úrico, fosfato e potássio na corrente sanguínea.
- Se o débito urinário não for satisfatório mesmo após a reposição volêmica, diuréticos de alça podem ser usados.<sup>[1]</sup> No entanto, diuréticos de alça podem causar precipitação de ácido úrico e de fosfato de cálcio nos túbulos; logo, devem ser evitados em pacientes com obstrução renal ou depleção de volume.<sup>[24]</sup>
- A alcalinização da urina não é mais rotineiramente recomendada, embora alguns centros ainda incentivem essa abordagem.<sup>[16]</sup> Se desejado, pode-se usar bicarbonato de sódio para aumentar o pH urinário. Faltam evidências para dar suporte à sua superioridade sobre a reposição volêmica isolada para prevenir a nefropatia por uratos e, na presença de hiperfosfatemia, ele pode causar a precipitação de cristais de cálcio.
- Agentes quelantes do fosfato, como antiácidos com compostos de alumínio, são usados para reduzir a absorção intestinal do fosfato.<sup>[1] [16]</sup>
- O alopurinol é um inibidor competitivo da xantina oxidase, impedindo a degradação das purinas em ácido úrico. Embora possa impedir sua formação, ele não pode destruir o ácido úrico já presente.<sup>[1] [16]</sup> Demonstrou-se que ele reduz a incidência de nefropatia por uratos relacionada à precipitação de cristais de ácido úrico.<sup>[25] [26]</sup> Quando usado juntamente com agentes

quimioterápicos à base de purinas, como mercaptopurina ou azatioprina, é necessário reduzir a dose desses agentes. Ele é contraindicado em combinação com a capecitabina.

- O manejo inicial com uma dose única de uma enzima urato-oxidase recombinante (rasburicase) pode ser considerado em pacientes pediátricos.[5] [27] Ela deve ser iniciada em adultos se o tratamento com alopurinol não for eficaz em relação à hiperuricemia.[16]

#### Alto risco

- Inclui pacientes com malignidades altamente proliferativas, como linfoma de Burkitt, leucemia linfóide, LLA de células B, LLA com contagem de leucócitos  $\geq 100 \times 10^9/L$  (100,000/microlitro) e LMA com contagem de linfócitos  $\geq 50 \times 10^9/L$  (50,000/microlitro).[16]
- As intervenções preventivas são as mesmas dos pacientes com risco médio, mas a rasburicase é usada em vez do alopurinol.[16] Isso transforma o ácido úrico em alantoína. A alantoína é 5 a 10 vezes mais solúvel na urina que o ácido úrico. Consequentemente, ela é eliminada muito mais facilmente pelo rim.[28] Demonstrou-se que a rasburicase reduziu a concentração mediana de ácido úrico de 577 a 60 micromoles/L em 4 horas de tratamento.[29] Em virtude de seu alto custo, ela é geralmente reservada para pacientes em alto risco ou para o tratamento de SLT estabelecida. Aproximadamente 1% dos receptores desenvolvem reações de hipersensibilidade. Os níveis séricos de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fosfato, lactato desidrogenase e ácido úrico devem ser determinados antes da terapia, 1 a 2 vezes ao dia nos primeiros 3 dias e uma vez ao dia depois disso. Todos os pacientes devem fazer exames regulares (no mínimo diariamente) de pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória.
- Agentes nefrotóxicos, como AINEs, antibióticos aminoglicosídeos e contraste intravenoso, devem ser evitados em pacientes com neoplasia hematológica submetidos a quimioterapia. Medicamentos que aumentam os níveis de ácido úrico, potássio e fosfato, como tiazida ou diuréticos poupadores de potássio, devem ser evitados na medida do possível.

## SLT laboratorial

O manejo inicial de pacientes com SLT laboratorial segue os mesmos princípios da prevenção em pacientes de alto risco. Exames de sinais vitais, débito urinário por hora, pH urinário e níveis séricos de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fosfato, lactato desidrogenase e ácido úrico devem ser feitos a cada 6 horas nas primeiras 24 horas e 2 a 4 vezes ao dia subsequentemente, dependendo da resposta ao tratamento.[1] [16] [23] Não existem diretrizes formais definidas de forma universal.

#### Otimização da função renal

- Uma alta taxa de filtração glomerular melhora a eliminação de ácido úrico e fosfato, causando redução dos níveis de ácido úrico, fosfato e potássio na corrente sanguínea. A hidratação agressiva melhora o volume intravascular e o fluxo sanguíneo renal.[1] [16] Se o débito urinário não for satisfatório mesmo após a reposição volêmica, diuréticos de alça podem ser usados.[1] Eles podem causar precipitação de ácido úrico e de fosfato de cálcio nos túbulos; logo, devem ser evitados em pacientes com obstrução renal ou depleção de volume.[24] A alcalinização da urina não é mais rotineiramente recomendada, embora alguns centros ainda incentivem essa abordagem.[16] Se desejado, pode-se usar bicarbonato de sódio para aumentar o pH urinário. Faltam evidências para dar suporte à sua superioridade sobre a reposição volêmica isolada para prevenir a nefropatia por uratos e, na presença de hiperfosfatemia, ele pode causar a precipitação de cristais de cálcio.

#### Redução do fosfato sérico

- Agentes quelantes do fosfato, como antiácidos com compostos de alumínio, são usados para reduzir a absorção intestinal do fosfato.[1] [16] [23] Agentes quelantes do fosfato (por exemplo, sais de alumínio) não são adequados no tratamento da SLT após o desenvolvimento de insuficiência renal.

#### Redução do ácido úrico sérico

- Rasburicase transforma o ácido úrico em alantoína. A alantoína é 5 a 10 vezes mais solúvel na urina que o ácido úrico. Consequentemente, ela é eliminada muito mais facilmente pelos rins.[28] Demonstrou-se que a rasburicase reduziu a concentração mediana de ácido úrico de 577 a 60 micromoles/L em 4 horas de tratamento.[29]

#### Manejo da hipercalemia

- A hipercalemia requer terapia específica:[1] [16] a níveis <6 mmol/L, a hipercalemia é tratada com hidratação, um diurético de alça e poliestirenosulfonato de sódio. A níveis >6 mmol/L, deve-se administrar gluconato de cálcio intravenoso em bolus lento (para contrabalançar os efeitos do potássio elevado no coração), seguido por uma infusão de insulina/dextrose para forçar o potássio para dentro das células. O poliestirenosulfonato de sódio é administrado subsequentemente para se combinar com o potássio e promover a eliminação intestinal.[12]

#### Manejo da hipocalcemia

- A hipocalcemia assintomática não requer tratamento. O tratamento precoce da hiperfosfatemia ajuda a prevenir o desenvolvimento da hipocalcemia.

#### Díálise

- É indicada se as anormalidades bioquímicas forem resistentes ao tratamento clínico ou se houver sobrecarga de volume persistente, hipertensão não controlada, acidose grave e/ou uremia com toxicidade para o sistema nervoso central.

## SLT clínica

Se a SLT clínica se desenvolver, será necessário o tratamento imediato da complicação. Arritmias cardíacas e convulsões podem rapidamente trazer risco de vida. O tratamento das anormalidades bioquímicas subjacentes deve continuar. Caso se desenvolva insuficiência renal aguda, pode ser necessária diálise renal.

#### Arritmia cardíaca

- A manifestação mais grave da hipercalemia (e, menos comumente, da hipocalcemia).[34] As alterações no eletrocardiograma (ECG) são características, e é necessário monitoramento cardíaco contínuo quando qualquer arritmia cardíaca for diagnosticada e ao longo do tratamento.
- O tratamento depende do tipo de arritmia. A correção de qualquer hipercalemia ou hipocalcemia subjacente é vital. O reconhecimento de alterações precoces no ECG e o tratamento imediato de anormalidades eletrolíticas são cruciais.

#### Convulsões

- Convulsões são geralmente secundárias à hipocalcemia. Sintomaticamente, elas podem ser tratadas com anticonvulsivantes, assim como as convulsões de qualquer outra etiologia. O

desenvolvimento de convulsões é uma indicação definitiva para o tratamento da hipocalcemia subjacente com uma dose única de gluconato de cálcio por infusão intravenosa e repetido com cautela se necessário.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial ( resumo )	
baixo risco	
1a	monitoramento e avaliação regular
médio risco	
1a	hidratação intravenosa pré-quimioterapia
mais	monitoramento e avaliação regular
mais	quelantes do fosfato
mais	alopurinol ou rasburicase
adjunto	diurético de alça
alto risco	
1a	hidratação intravenosa pré-quimioterapia
mais	monitoramento e avaliação regular
mais	quelantes do fosfato
mais	rasburicase
adjunto	diurético de alça

Agudo ( resumo )	
síndrome da lise tumoral (SLT) clínica ou laboratorial	
1a	avaliação com ou sem tratamento urgente de arritmia cardíaca ou convulsão
mais	ressuscitação intensa com fluidos com ou sem diurético de alça
mais	rasburicase
mais	quelantes do fosfato
adjunto	correção da hipercalemia
adjunto	bicarbonato de sódio

Agudo ( resumo )	
adjunto	diálise renal



## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Inicial

#### baixo risco

##### 1a monitoramento e avaliação regular

» Pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) indolente ou malignidades pouco proliferantes são de baixo risco.<sup>[16]</sup> Esses pacientes podem ser observados com monitoramento regular da bioquímica sérica (incluindo ácido úrico, fosfato, potássio, cálcio, ureia, creatinina e lactato desidrogenase) e avaliação regular do equilíbrio hídrico e dos sinais vitais em cada consulta.

» Agentes nefrotóxicos, como AINEs, antibióticos aminoglicosídeos e contraste intravenoso, devem ser evitados em pacientes com neoplasia hematológica submetidos a quimioterapia.

#### médio risco

##### 1a hidratação intravenosa pré-quimioterapia

» Médio risco inclui pacientes com linfoma difuso de grandes células B, leucemia linfóide aguda (LLA) com contagem de leucócitos de 50 a  $100 \times 10^9/L$  (50,000 a 100,000/microlitro), leucemia mieloide aguda (LMA) com contagem de leucócitos de 10 a  $50 \times 10^9/L$  (10,000 a 50,000/microlitro), leucemia linfóide crônica (LLC) com contagem de leucócitos de 10 a  $100 \times 10^9/L$  (10,000 a 100,000/microlitro) ou tratada com fludarabina, leucemia mieloide crônica (LMC), mieloma múltiplo e tumores sólidos com resposta rápida à terapia.<sup>[16]</sup>

» Dois dias antes do início da terapia citotóxica sistêmica, os pacientes devem receber hidratação intravenosa com cloreto de sódio isotônico para manter um débito urinário elevado de 100 mL/hora (3 mL/kg/hora em crianças <10 kg de peso corporal).

» A hidratação agressiva melhora o volume intravascular e o fluxo sanguíneo renal.<sup>[1] [16]</sup>

##### mais monitoramento e avaliação regular

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A bioquímica sérica (incluindo ácido úrico, fosfato, potássio, cálcio, ureia, creatinina e

## Inicial

lactato desidrogenase) deve ser examinada em intervalos regulares com avaliação regular do equilíbrio hídrico e dos sinais vitais em cada consulta.

» Agentes nefrotóxicos, como AINEs, antibióticos aminoglicosídeos e contraste intravenoso, devem ser evitados em pacientes com neoplasia hematológica submetidos a quimioterapia.

» Medicamentos que aumentam os níveis de ácido úrico, potássio e fosfato, como tiazida ou diuréticos poupadores de potássio, devem ser evitados na medida do possível.

mais

### quelantes do fosfato

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **hidróxido de alumínio**: crianças: 50-150 mg/kg/dia administrados em doses fracionadas a cada 4-6 horas; adultos: 300-600 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio**: adultos: 15-30 mL por via oral uma vez ao dia

» Agentes quelantes do fosfato, como antiácidos com compostos de alumínio, são usados para reduzir a absorção intestinal do fosfato.[1] [16] [23]

» O alumínio pode causar constipação, ao passo que o magnésio tem mais probabilidade de causar diarreia. Uma combinação de antiácidos pode reduzir os efeitos adversos colônicos.

mais

### alopurinol ou rasburicase

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **alopurinol**: crianças e adultos: 50-100 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via oral a cada 8 horas, máximo de 300 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia; ou 10 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 8 horas, máximo de 800 mg/dia; ou 200-400 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via intravenosa

## Inicial

administrados em 1-3 doses fracionadas, máximo de 600 mg/dia  
 Iniciar a terapia em no máximo 12-24 horas (crianças) ou 1-2 dias (adultos) antes do início da quimioterapia de indução. É possível continuar por 3-7 dias posteriormente com base na resposta.  
 18509186 Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26(16):2767-78.

## Opções secundárias

» **rasburicase**: crianças e adultos: 0.15 a 0.2 mg/kg por via intravenosa em dose única  
 A dose também pode ser administrada uma vez ao dia por 5-7 dias dependendo da resposta.

» O alopurinol pode impedir a formação do ácido úrico, mas não pode destruir o ácido úrico já presente.[1] [16] Demonstrou-se que ele reduz a incidência de nefropatia por uratos relacionada à precipitação de cristais de ácido úrico.[25] [26] Quando usado com agentes quimioterápicos à base de purinas, como mercaptopurina ou azatioprina, é necessário reduzir a dose desses agentes. Ele é contraindicado em combinação com a capecitabina.

» O manejo inicial com uma dose única de rasburicase (enzima urato-oxidase recombinante) pode ser considerado em pacientes pediátricos.[5] [16] A rasburicase deve ser iniciada em adultos se o tratamento com alopurinol não tratar a hiperuricemia.[16]

adjunto **diurético de alça**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» **furosemida**: crianças: 1-3 mg/kg por via oral/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 40 mg/dia; adultos: 40 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

## OU

» **bumetanida**: crianças: 0.015 a 0.1 mg/kg por via oral/intravenosa uma vez ao dia; adultos: 0.5 a 2 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

**Inicial**

» Uma alta taxa de filtração glomerular melhora a eliminação de ácido úrico e fosfato, causando redução dos níveis de ácido úrico, fosfato e potássio na corrente sanguínea.

» A hidratação agressiva melhora o volume intravascular e o fluxo sanguíneo renal.<sup>[1] [16]</sup> Se o débito urinário não for satisfatório mesmo após a reposição volêmica, diuréticos de alça podem ser usados.<sup>[1]</sup>

» Diuréticos de alça podem causar precipitação de ácido úrico e de fosfato de cálcio nos túbulos; logo, devem ser evitados em pacientes com obstrução renal ou depleção de volume.<sup>[24]</sup>

**alto risco****1a hidratação intravenosa pré-quimioterapia**

» Inclui pacientes com malignidades altamente proliferativas, como linfoma de Burkitt, leucemia linfóide, LLA de células B, LLA com contagem de leucócitos  $\geq 100 \times 10^9/L$  (100,000/microlitro) e LMA com contagem de linfócitos  $\geq 50 \times 10^9/L$  (50,000/microlitro).<sup>[16]</sup>

» Dois dias antes do início da terapia citotóxica sistêmica, os pacientes devem receber hidratação intravenosa com cloreto de sódio isotônico para manter um débito urinário elevado de 100 mL/hora (3 mL/kg/hora em crianças <10 kg de peso corporal). A hidratação agressiva melhora o volume intravascular e o fluxo sanguíneo renal.<sup>[1] [16]</sup>

**mais monitoramento e avaliação regular**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes devem fazer exames regulares (no mínimo diariamente) de pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória. Os níveis séricos de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, fosfato, lactato desidrogenase e ácido úrico devem ser determinados antes de qualquer terapia, 1 a 2 vezes ao dia nos primeiros 3 dias e uma vez ao dia depois disso.

» Agentes nefrotóxicos, como AINEs, antibióticos aminoglicosídeos e contraste intravenoso, devem ser evitados em pacientes com neoplasia hematológica submetidos a quimioterapia.

» Medicamentos que aumentam os níveis de ácido úrico, potássio e fosfato, como tiazida ou

## Inicial

mais

diuréticos poupadores de potássio, devem ser evitados na medida do possível.

**quelantes do fosfato**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **hidróxido de alumínio**: crianças: 50-150 mg/kg/dia administrados em doses fracionadas a cada 4-6 horas; adultos: 300-600 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio**: adultos: 15-30 mL por via oral uma vez ao dia

» Agentes quelantes do fosfato, como antiácidos com compostos de alumínio, são usados para reduzir a absorção intestinal do fosfato.[1] [16] [23]

» O alumínio pode causar constipação, ao passo que o magnésio tem mais probabilidade de causar diarreia. Uma combinação de antiácidos pode reduzir os efeitos adversos colônicos.

mais

**rasburicase**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **rasburicase**: crianças e adultos: 0.15 a 0.2 mg/kg por via intravenosa em dose única. A dose também pode ser administrada uma vez ao dia por 5-7 dias dependendo da resposta.

» Rasburicase transforma o ácido úrico em alantoína. A alantoína é 5 a 10 vezes mais solúvel na urina que o ácido úrico. Consequentemente, ela é eliminada muito mais facilmente pelo rim.[28]

» Demonstrou-se que a rasburicase reduziu a concentração mediana de ácido úrico de 577 a 60 micromoles/L em 4 horas de tratamento.[29]

» Em virtude de seu alto custo, ela é geralmente reservada para pacientes em alto risco ou para o tratamento de SLT estabelecida.

» Aproximadamente 1% dos receptores desenvolvem reações de hipersensibilidade.

## Inicial

adjunto **diurético de alça**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **furosemida**: crianças: 1-3 mg/kg por via oral/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 40 mg/dia; adultos: 40 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

**OU**

» **bumetanida**: crianças: 0.015 a 0.1 mg/kg por via oral/intravenosa uma vez ao dia; adultos: 0.5 a 2 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

» Uma alta taxa de filtração glomerular melhora a eliminação de ácido úrico e fosfato, causando redução dos níveis de ácido úrico, fosfato e potássio na corrente sanguínea.

» A hidratação agressiva melhora o volume intravascular e o fluxo sanguíneo renal.[1] [16] Se o débito urinário não for satisfatório mesmo após a reposição volêmica, diuréticos de alça podem ser usados.[1]

» Diuréticos de alça podem causar precipitação de ácido úrico e de fosfato de cálcio nos túbulos; logo, devem ser evitados em pacientes com obstrução renal ou depleção de volume.[24]

## Agudo

**síndrome da lise tumoral (SLT) clínica ou laboratorial****1a avaliação com ou sem tratamento urgente de arritmia cardíaca ou convulsão****Opções primárias**

» **gluconato de cálcio**: crianças: 100-200 mg/kg por via intravenosa em dose única, pode-se repetir a cada 6-8 horas até que se obtenha uma resposta; adultos: 1-3 g por via intravenosa em dose única, pode-se repetir até que se obtenha uma resposta

» Arritmias cardíacas são a manifestação mais grave da síndrome da lise tumoral (SLT) clínica. As alterações no eletrocardiograma (ECG) são características, e é necessário monitoramento cardíaco contínuo quando qualquer arritmia

## Agudo

cardíaca for diagnosticada e ao longo do tratamento.

» O tratamento depende do tipo de arritmia e pode incluir terapia farmacológica ou cardioversão. O reconhecimento de alterações precoces no ECG e o tratamento imediato de anormalidades eletrolíticas são cruciais.

» Convulsões são geralmente secundárias à hipocalcemia. Sintomaticamente, elas podem ser tratadas com anticonvulsivantes, assim como as convulsões de qualquer outra etiologia. O desenvolvimento de convulsões é uma indicação definitiva para o tratamento da hipocalcemia subjacente com gluconato de cálcio.

### mais **ressuscitação intensa com fluidos com ou sem diurético de alça**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **furosemida**: crianças: 1-3 mg/kg por via oral/intravenosa uma vez ao dia, máximo de 40 mg/dia; adultos: 40 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

#### OU

» **bumetanida**: crianças: 0.015 a 0.1 mg/kg por via oral/intravenosa uma vez ao dia; adultos: 0.5 a 2 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

» Uma alta taxa de filtração glomerular melhora a eliminação de ácido úrico e fosfato, causando redução dos níveis de ácido úrico, fosfato e potássio na corrente sanguínea.

» A hidratação agressiva melhora o volume intravascular e o fluxo sanguíneo renal.[1] [16] Se o débito urinário não for satisfatório mesmo após a reposição volêmica, diuréticos de alça podem ser usados.[1]

» Diuréticos de alça podem causar precipitação de ácido úrico e de fosfato de cálcio nos túbulos; logo, devem ser evitados em pacientes com obstrução renal ou depleção de volume.[24]

### mais **rasburicase**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias



## Agudo

» **rasburicase**: crianças e adultos: 0.15 a 0.2 mg/kg por via intravenosa em dose única. A dose também pode ser administrada uma vez ao dia por 5-7 dias dependendo da resposta.

» Rasburicase transforma o ácido úrico em alantoína. A alantoína é 5 a 10 vezes mais solúvel na urina que o ácido úrico. Consequentemente, ela é eliminada muito mais facilmente pelo rim.[28]

» Demonstrou-se que a rasburicase reduziu a concentração mediana de ácido úrico de 577 a 60 micromoles/L em 4 horas de tratamento.[29]

» Em virtude de seu alto custo, ela é geralmente reservada para pacientes em alto risco ou para o tratamento de SLT estabelecida.

» Aproximadamente 1% dos receptores desenvolvem reações de hipersensibilidade.

**mais**

### quelantes do fosfato

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **hidróxido de alumínio**: crianças: 50-150 mg/kg/dia administrados em doses fracionadas a cada 4-6 horas; adultos: 300-600 mg por via oral três vezes ao dia

**OU**

» **hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio**: adultos: 15-30 mL por via oral uma vez ao dia

» Agentes quelantes do fosfato, como antiácidos com compostos de alumínio, são usados para reduzir a absorção intestinal do fosfato.[1] [16] [23]

» O alumínio pode causar constipação, ao passo que o magnésio tem mais probabilidade de causar diarreia. Uma combinação de antiácidos pode reduzir os efeitos adversos colônicos.

» Agentes quelantes do fosfato (por exemplo, sais de alumínio) não são adequados no tratamento da SLT após o desenvolvimento de insuficiência renal.

**adjunto**

### correção da hipercalemia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Agudo****Opções primárias**

» **furosemida**: crianças: 1-3 mg/kg por via oral/intravenosa administrados em dose única; adultos: 40 mg por via oral/intravenosa em dose única

-e-

» **poliestirenosulfonato de sódio**: crianças: 1 g/kg por via oral a cada 6 horas; adultos: 15 g por via oral de uma a quatro vezes ao dia

**OU**

» **gluconato de cálcio**: (10%) crianças: 60-100 mg/kg por via intravenosa em dose única, máximo de 3000 mg/dose; adultos: 500-3000 mg por via intravenosa em dose única

-e-

» **insulina neutra**: crianças: 0.1 unidade/kg por via intravenosa em glicose, pode-se repetir a cada 30-60 minutos; adultos: 10 unidades por via intravenosa em glicose

-e-

» **glicose**: crianças: 0.5 g/kg (25%) em infusão intravenosa ao longo de 30 minutos; adultos: 500 mL (20%) em infusão intravenosa ao longo de 1-2 horas

-e-

» **poliestirenosulfonato de sódio**: crianças: 1 g/kg por via oral a cada 6 horas; adultos: 15 g por via oral de uma a quatro vezes ao dia

» A hipercalcemia requer terapia específica.[1]  
[16]

» A níveis <6 mmol/L: hidratação, um diurético de alça e poliestirenosulfonato de sódio.

» A níveis >6 mmol/L, deve-se administrar gluconato de cálcio intravenoso em bolus lento (para contrabalançar os efeitos do potássio elevado no coração), seguido por uma infusão de insulina/dextrose para forçar o potássio para dentro das células. O poliestirenosulfonato de sódio é administrado subsequentemente para se combinar com o potássio e promover a eliminação intestinal.[12]

» O poliestirenosulfonato de sódio tem o potencial de se ligar a outros medicamentos. Portanto, medicamentos administrados por via oral devem ser administrados pelo menos 3 horas antes ou 3 horas após poliestirenosulfonato de sódio. Deve-se aumentar para 6 horas para pacientes com gastroparesia ou outras afecções que resultem

## Agudo

### adjunto

em retardo do esvaziamento do alimento do estômago no intestino delgado.

#### bicarbonato de sódio

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **bicarbonato de sódio**: crianças: 84-840 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 4-6 horas; adultos: 4 g por via oral em dose única, seguidos por 1-2 g a cada 4 horas, máximo de 16 g/dia (<60 anos de idade) ou 8 g/dia (>60 anos de idade)

» A alcalinização da urina não é mais rotineiramente recomendada, embora alguns centros ainda incentivem essa abordagem.[16] Se desejado, pode-se usar bicarbonato de sódio para aumentar o pH urinário.

» Faltam evidências para dar suporte à sua superioridade sobre a reposição volêmica isolada para prevenir a nefropatia por uratos e, na presença de hiperfosfatemia, ele pode causar a precipitação de cristais de cálcio.

» Ajustar a dose de acordo com o pH urinário.

### adjunto

#### diálise renal

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Indicada se as anormalidades bioquímicas forem resistentes ao tratamento clínico ou se houver sobrecarga de volume persistente, hipertensão não controlada, acidose grave e/ou uremia com toxicidade para o sistema nervoso central.

## Recomendações

### Monitoramento

A síndrome da lise tumoral (SLT) é mais comumente associada ao primeiro ciclo de quimioterapia. A recorrência é rara. Geralmente não são necessários exames, imagens ou consultas de acompanhamento adicionais após o tratamento bem-sucedido, mas os pacientes continuarão realizando quimioterapia e acompanhamento oncológico da malignidade subjacente.

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados a aderir meticulosamente à terapia preventiva, que inclui alopurinol regular e hidratação oral adequada. Medicamentos adicionais podem variar.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>insuficiência renal aguda</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
<p>A etiologia da insuficiência renal aguda (IRA) na síndrome da lise tumoral (SLT) é multifatorial, mas o mecanismo principal é a nefropatia por ácido úrico. A deposição do fosfato de cálcio decorrente da hiperfosfatemia também pode contribuir. Sem tratamento apropriado, a SLT pode causar IRA em até 25% dos pacientes.[3] [36]</p> <p>O monitoramento regular da função renal e dos eletrólitos é essencial.</p> <p>O tratamento da hiperuricemia e da hiperfosfatemia, a reposição volêmica e a evitação de agentes nefrotóxicos ajudam na prevenção da IRA. Depois de desenvolvida, a atenção ao equilíbrio hídrico e a hidratação adequada são essenciais. Agentes quelantes do fosfato (por exemplo, sais de alumínio) não são adequados no tratamento da SLT após o desenvolvimento de insuficiência renal.</p> <p>A terapia renal substitutiva pode ser necessária em alguns pacientes, mas essa necessidade parece ter diminuído desde a introdução da rasburicase.[35]</p>		
<b>arritmia cardíaca</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>A manifestação mais grave da hipercalemia (e, menos comumente, da hipocalcemia).[34] As alterações no eletrocardiograma (ECG) são características, e é necessário monitoramento cardíaco contínuo quando qualquer arritmia cardíaca for diagnosticada e ao longo do tratamento.</p> <p>O reconhecimento de alterações precoces no ECG e o tratamento imediato de anormalidades eletrolíticas são cruciais.</p> <p>O tratamento depende do tipo de arritmia. A correção de qualquer hipercalemia ou hipocalcemia subjacente é vital.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>convulsões</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Convulsões são geralmente secundárias à hipocalcemia. Sintomaticamente, elas podem ser tratadas com anticonvulsivantes, assim como as convulsões de qualquer outra etiologia. O desenvolvimento de convulsões é uma indicação definitiva para o tratamento da hipocalcemia subjacente com gluconato de cálcio por infusão intravenosa e repetido com cautela se necessário.		
<b>acidose láctica</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Considera-se que a acidose láctica é o resultado da apoptose celular maciça induzida por quimioterapia em combinação com insuficiência renal aguda. A acidose pode agravar a maioria das anormalidades metabólicas já presentes na síndrome, inclusive insolubilidade de ácido úrico e mudança fosfatêmica para o espaço extracelular.		

## Prognóstico

Não existem dados sobre o prognóstico da síndrome de lise tumoral (SLT) após prevenção ou tratamento bem-sucedidos. Desde a introdução da rasburicase, a incidência de insuficiência renal aguda que requer diálise foi significativamente reduzida.[35] O aumento da compreensão da fisiopatologia e conscientização da SLT entre os médicos ocasionou a melhoria do tratamento e melhores desfechos. Diretrizes oficiais de tratamento ainda estão para ser formuladas, mas existem esforços em andamento.[16] [23] O desfecho e a duração da hospitalização do paciente podem variar se complicações se desenvolverem, como arritmias cardíacas, convulsões ou insuficiência renal aguda. A maioria dessas complicações podem ser tratadas com êxito em grandes centros especializados.

# Diretrizes de tratamento

## Europa

### Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome

**Publicado por:** Italian Society of Hematology; Italian Association of Pediatric Oncologists; Italian Society of Medical Oncology

**Última publicação em:** 2008

## Artigos principais

- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004 Oct;127(1):3-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med. 1993 Feb;94(2):133-9. [Resumo](#)
- Montesinos P, Lorenzo I, Martin G, et al. Tumour lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica. 2008 Jan;93(1):67-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, et al. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. Cancer Treat Rev. 2010 Apr;36(2):164-76. [Resumo](#)
- Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. Am J Med. 2004 Apr 15;116(8):546-54. [Resumo](#)
- Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26(16):2767-78. [Resumo](#)
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1844-54. [Resumo](#)
- Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, et al. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol. Ann Oncol. 2002 May;13(5):789-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004 Oct;127(1):3-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med. 1993 Feb;94(2):133-9. [Resumo](#)
3. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. Leuk Lymphoma. 2003 Jan;44(1):77-83. [Resumo](#)
4. Montesinos P, Lorenzo I, Martin G, et al. Tumour lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica. 2008 Jan;93(1):67-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol



- compared with allopurinol alone - results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4207-13. [Resumo](#)
6. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, et al. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev*. 2010 Apr;36(2):164-76. [Resumo](#)
  7. Nicholaou T, Wong R, Davis ID. Tumour lysis syndrome in a patient with renal-cell carcinoma treated with sunitinib malate. *Lancet*. 2007 Jun 9;369(9577):1923-4. [Resumo](#)
  8. McCroskey RD, Mosher DF, Spencer CD, et al. Acute tumor lysis syndrome and treatment response in patients treated for refractory chronic lymphocytic leukemia with short-course, high-dose cytosine arabinoside, cisplatin, and etoposide. *Cancer*. 1990 Jul 15;66(2):246-50. [Resumo](#)
  9. Cany L, Fitoussi O, Boiron JM, et al. Tumor lysis syndrome at the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 15;20(8):2212. [Resumo](#)
  10. Gemici C. Tumour lysis syndrome in solid tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Dec;18(10):773-80. [Resumo](#)
  11. Baeksgaard L, Sorensen JB. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors - a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003 Mar;51(3):187-92. [Resumo](#)
  12. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol*. 1995 Apr;9(2):206-12. [Resumo](#)
  13. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol*. 2001 Oct;38(4 Suppl 10):4-8. [Resumo](#)
  14. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med*. 2004 Apr 15;116(8):546-54. [Resumo](#)
  15. Michallet AS, Tartas S, Coiffier B. Optimizing management of tumor lysis syndrome in adults with hematologic malignancies. *Support Cancer Ther*. 2005 Apr 1;2(3):159-66. [Resumo](#)
  16. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2767-78. [Resumo](#)
  17. Mato AR, Riccio BE, Qin L, et al. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma*. 2006 May;47(5):877-83. [Resumo](#)
  18. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. Tumour lysis syndrome in multiple myeloma after bortezomib (VELCADE) administration. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Oct;130(10):623-5. [Resumo](#)
  19. Habib GS, Saliba WR. Tumor lysis syndrome after hydrocortisone treatment in metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci*. 2002 Mar;323(3):155-7. [Resumo](#)
  20. Fer MF, Bottino GC, Sherwin SA, et al. Atypical tumor lysis syndrome in a patient with T cell lymphoma treated with recombinant leukocyte interferon. *Am J Med*. 1984 Nov;77(5):953-6. [Resumo](#)

21. Simmons ED, Somberg KA. Acute tumor lysis syndrome after intrathecal methotrexate administration. *Cancer*. 1991 Apr 15;67(8):2062-5. [Resumo](#)
22. Pession A, Barbieri E. Treatment and prevention of tumor lysis syndrome in children. Experience of Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. *Contrib Nephrol*. 2005;147:80-92. [Resumo](#)
23. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica*. 2008 Dec;93(12):1877-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Andreoli SP, Clark JH, McGuire WA, et al. Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: relationship to acute renal failure. *J Pediatr*. 1986 Aug;109(2):292-8. [Resumo](#)
25. Hande KR, Hixson CV, Chabner BA. Postchemotherapy purine excretion in patients receiving allopurinol. *Cancer Res*. 1981 Jun;41(6):2273-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, et al. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1758-63 (erratum in: *J Clin Oncol* 2000 May;18(10):2188). [Resumo](#)
27. Cheuk DK, Chiang AK, Chan CC, et al. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD006945. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Oldfield V, Perry CM. Rasburicase: a review of its use in the management of anticancer therapy-induced hyperuricaemia. *Drugs*. 2006;66(4):529-46. [Resumo](#)
29. Pui CH. Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricemia: the United States experience. *Semin Hematol*. 2001 Oct;38(4 Suppl 10):13-21. [Resumo](#)
30. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1844-54. [Resumo](#)
31. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, et al. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med*. 1980 Apr;68(4):486-91. [Resumo](#)
32. Krakoff IH, Murphy ML. Hyperuricemia in neoplastic disease in children: prevention with allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. *Pediatrics*. 1968 Jan;41(1):52-6. [Resumo](#)
33. Yarpuzlu A. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta*. 2003 Jul 1;333(1):13-18. [Resumo](#)
34. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 8: advanced challenges in resuscitation: section 1: life-threatening electrolyte abnormalities. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2000 Aug 22;102(8 Suppl):217-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, et al. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Française

- d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol. Ann Oncol. 2002 May;13(5):789-95. [Texto completo](#)  
[Resumo](#)
- 
36. Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. J Clin Oncol. 1996 Apr;14(3):1252-61. [Resumo](#)
- 
37. Hummel M, Buchheidt D, Reiter S, et al. Recurrent chemotherapy-induced tumor lysis syndrome (TLS) with renal failure in a patient with chronic lymphocytic leukemia - successful treatment and prevention of TLS with low-dose rasburicase. Eur J Haematol. 2005 Dec;75(6):518-21. [Resumo](#)
-

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Tariq Mughal, MD, FRCP, FACP**

Clinical Professor of Medicine

University of Colorado, Denver, CO

DIVULGAÇÕES: TM declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Tariq Mughal would like to gratefully acknowledge Dr James Larkin and Dr Anastasia Constantinidou, previous contributors to this monograph. JL and AC declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Shereen Ezzat, MD**

Professor of Medicine and Oncology

University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: SE declares that he has no competing interests.

---

**David Landau, MB BS, MRCP, FRCR**

Consultant Clinical Oncologist

Guy's & St. Thomas' NHS Trust, Honorary Senior Lecturer, Imaging Sciences Division, King's College Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: DL declares that he has no competing interests.