



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO
DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

SARA ALEXANDRA FARIA DE ARAÚJO

***SINDROME LISE TUMORAL - CARACTERIZAÇÃO
BIOQUÍMICA, CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS E
TRATAMENTO***

[ARTIGO DE REVISÃO]

ÁREA CIENTÍFICA DE ONCOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
[PROF.^a DOUTORA ANA BELA SARMENTO RIBEIRO]
[PROF. DOUTOR JOSÉ MANUEL NASCIMENTO COSTA]**

[SETEMBRO/2009]

Índice

Lista de Tabelas	iii
Lista de Figuras.....	iii
Lista de Abreviaturas	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
1 Introdução.....	1
2 Definição e Classificação	3
3 Incidência e Estratificação do risco.....	5
4 Fisiopatologia, Manifestações Clínicas e Biológicas.....	9
4.1 Manifestações Clínicas.....	10
4.2 Mecanismos bioquímicos envolvidos	10
4.2.1 Hiperuricemia.....	11
4.2.2 Nefropatia causada pela Xantina.....	14
4.2.3 Insuficiência Renal aguda	14
4.2.4 Hipercaliémia	21
4.2.5 Homeostasia do Cálcio e do Fósforo.....	24
4.2.5.1 Hiperfosfatémia	27
4.2.5.2 Hipocalcémia	28
4.2.6 Acidose Láctica.....	31
5 Diagnóstico/Vigilância.....	35
6 Tratamento	36
6.1 Hidratação	38
6.2 Tratamento das anomalias metabólicas.....	39
6.2.1 Tratamento da Hiperuricémia.....	40

6.2.2	Tratamento da Hipercalemiemia	51
6.2.3	Tratamento da Hiperfosfatemia.....	54
6.2.4	Tratamento da Hipocalcemia	55
6.2.5	Tratamento da Acidose Láctica.....	56
6.3	Tratamento da Insuficiência Renal Aguda	56
7	Guidelines usadas na monitorização dos doentes em risco de desenvolverem SLT....	60
8	Aplicações práticas – Apresentação e discussão de casos clínicos	61
8.1	Caso Clínico Nº 1	61
8.2	Caso Clínico Nº 2	62
9	Conclusão	65
10	Bibliografia.....	70

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Definição da síndrome de lise tumoral laboratorial segundo Cairo e Bishop . 4	4
Tabela 2 - Definição da síndrome de lise tumoral clínica segundo Cairo e Bishop..... 4	4
Tabela 3 - Factores de risco para o desenvolvimento da SLT 6	6
Tabela 4 - Neoplasias associadas com a síndrome de lise tumoral 8	8
Tabela 5 – Caracterização dos doentes com elevado risco para desenvolverem SLT.... 37	37
Tabela 6 - Terapêutica das anomalias metabólicas e distúrbios electrolíticos na SLT... 39	39
Tabela 7 - Reacções adversas associadas ao uso de Rasburicase 48	48
Tabela 8 - Diferentes tipos de terapêutica de substituição renal..... 59	59
Tabela 9 - Evolução analítica da doente entre os dias 11 e 22 de Julho..... 64	64

Lista de Figuras

Figura 1 - Catabolismo das purinas. 12	12
Figura 2 - Mecanismos potencialmente envolvidos na lesão renal na SLT aguda. 15	15
Figura 3 - Reabsorção e secreção de fluidos a nível do tracto gastrointestinal. 16	16
Figura 4 - Mecanismos de resposta adaptativa à contracção de volume do líquido extracelular..... 17	17
Figura 5 - Interpretação da razão entre o ácido úrico e a creatinina 19	19
Figura 6 - As quatro fases da Necrose Tubular Aguda..... 20	20
Figura 7 - Reabsorção do fosfato no rim pelo co-transportador NaPi-2..... 25	25
Figura 8 - Representação esquemática da regulação hormonal do metabolismo do cálcio e fosfato. 26	26
Figura 9 – Sinal de Chvostek e de Trousseau..... 30	30
Figura 10 – Representação das principais vias bioquímicas da apoptose..... 33	33

Figura 11 - Representação do Hiato Aniônico.....	35
Figura 12 – Tratamento da Hiperuricemia.....	41
Figura 13 – Metabolismo oxidativo.....	47

Lista de Abreviaturas

- 1 UCE – Uma Unidade de Concentrado Eritrocitário
- 1,25-Dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D) – Vitamina D3
- APAF1 – “Apoptotic Protease-Activating Factor-1”
- BCL-2 – “B-Cell Lymphoma-2”
- Células NK – Células Natural Killer
- Cl⁻ – Cloro
- DRC – Doença Renal Crônica
- ECG – Electrocardiograma
- EDA – Endoscopia Digestiva Alta
- FDA – Food and Drug Administration
- FEC – Fluído Extra-Celular
- FNT- α – Factor de Necrose Tumoral- α
- G6PD – Glicose-6-fosfato desidrogenase
- GTTK – Gradiente Transtubular do Potássio
- HA – Hiato Aniónico
- Hb – Hemoglobina
- HCO₃⁻ – Bicarbonato
- HSM – Hospital Santa Maria
- Htc – Hematócrito
- IR – Insuficiência Renal
- IRA – Insuficiência Renal Aguda
- K⁺ – Potássio
- LDH – Desidrogenase Láctica Sérica
- LMA – Leucemia Mielóide Aguda

LNH – Linfoma Não-Hodgkin

LTc – Linfocitos T citotóxicos

Na⁺ – Sódio

NaPi-2 – Co-Transportador de Fosfato dependente de Sódio

NTA – Necrose Tubular Aguda

pH – Potencial Hidrogeniônico

PTH – Paratormona

QT – Quimioterapia

SLT – Síndrome de Lise Tumoral

SLTC – Síndrome de Lise Tumoral Clínica

SLTL – Síndrome de Lise Tumoral Laboratorial

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

ρ_{urin} – Densidade Urinária

Resumo

A síndrome de lise tumoral (SLT) caracteriza-se por um conjunto de anomalias metabólicas graves resultantes da destruição maciça de células malignas com elevado "turnover" e, conseqüente, libertação do seu conteúdo intracelular na circulação sanguínea. Embora possa ocorrer de modo espontâneo, surge habitualmente em doentes com neoplasias linfoproliferativas e em alguns doentes com neoplasias sólidas submetidos a quimioterapia, corticoterapia e/ou radiação. A destruição maciça de células conduz à libertação de aniões, cationes e produtos resultantes do metabolismo das proteínas e dos ácidos nucléicos para a corrente sanguínea, conduzindo à hiperuricémia, hipercaliémia, hiperfosfatémia, e hipocalcémia, características desta síndrome. Estas alterações bioquímicas podem levar à ocorrência de diversas complicações, designadamente, insuficiência renal aguda por lesão tubular, convulsões e morte súbita. A SLT é considerada uma emergência oncológica devido à associação frequente com insuficiência renal (25% - 38%); cursa com uma mortalidade de 5% a 14%, estando por isso associada a um prognóstico reservado.

Apesar de mais de 90% dos doentes apresentarem manifestações laboratoriais, apenas cerca de 10% apresentam manifestações clínicas. Deste modo, a identificação dos doentes em risco, a prevenção da sua ocorrência e o tratamento adequado são fundamentais para diminuir o risco de complicações fatais.

Apesar de haver concordância geral sobre as anomalias metabólicas associadas à SLT, actualmente não há um consenso sobre a definição ou o sistema de classificação. A primeira classificação foi desenvolvida por Hande e Garrow em 1993, e, mais recentemente, por Cairo e Bishop. Segundo estes autores, as alterações metabólicas permitem diagnosticar a SLT laboratorial, enquanto as manifestações clínicas de SLT, num quadro de SLT laboratorial, levam ao diagnóstico de SLT clínica. Apesar desta definição ser um instrumento útil permitindo o diagnóstico e classificação da SLT, nenhuma das manifestações laboratoriais da

SLT é específica. Assim, a diferenciação entre SLT complicada por lesão renal aguda (LRA), de LRA sem SLT poderá ser um desafio. O desenvolvimento e a validação de estratégias baseadas no risco dos doentes são necessários para limitar a alta morbidade e mortalidade desta síndrome. Além disso, a hidratação e administração de alopurinol e/ou rasburicase, nos doentes de alto risco, são algumas das medidas fundamentais para a prevenção das complicações graves da SLT.

Este trabalho procura fazer uma revisão do estado da arte sobre os mecanismos bioquímicos envolvidos na síndrome de lise tumoral, discutir as suas consequências clínicas, o seu diagnóstico e tratamento, assim como, avaliar os principais factores de risco e as medidas preventivas a tomar, sobretudo nos doentes de alto risco que vão ser submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia.

Palavras-chave: Síndrome de Lise Tumoral, factores de risco, hiperuricémia, insuficiência renal aguda, rasburicase

Abstract

Tumor lysis syndrome (TLS) is characterized by a set of serious metabolic abnormalities that are the result of massive destruction of malignant cells with high “turnover” and the subsequent release of its intracellular content in the blood stream. Even though it may occur spontaneously, it is typically observed in patients with lymphoproliferative malignancies and in some patients with solid tumors that are receiving chemotherapy, corticotherapy and/or radiation treatment. The massive destruction of the cells drives to the release of anions, cations and products of protein and nucleic acid metabolism to the blood stream driving to hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia and hypocalcemia, features of this syndrome. These biochemical modifications may result in several complications with serious prognostic, namely acute renal failure due to tubular lesion, seizures and sudden death. TLS is considered an oncology emergency due to the frequent association with renal failure (25 to 38% of the cases) and to mortality of 5% to 14%, being, therefore associated to a poor prognosis.

Even though more than 90% of the patients present laboratorial manifestations, only about 10% of the patients present clinical manifestations. Therefore, the identification of patients at risk, the preventive measures and the adequate treatment are essential to reduce the risk of fatal complications.

Even though there is general agreement about the metabolic abnormalities associated with TLS, there is lack of consensus regarding a definition or a classification system. The first classification was developed by Hande and Garrow in 1993, and, more recently by Cairo and Bishop. According to these authors, the metabolic changes allow to diagnose the laboratory TLS, while the clinical manifestations of the TLS, in the presence of laboratory TLS allow to diagnose the clinical TLS. Even though this definition is a useful instrument allowing for the diagnoses and classification of TLS, none of the TLS laboratory manifestations is specific.

Therefore, the distinction between severe SLT with acute renal failure, from acute renal failure without SLT may be a challenge. The development and validation of strategies based on the patients risk are necessary to limit the high morbidity and mortality of this syndrome. Furthermore, the hydration and administration of alopurinol and/or rasburicase in high risk patients are some of the fundamental measures to prevent serious complications of TLS.

This works intents to review the available literature to identify the current knowledge on the biochemical mechanisms associated with the syndrome, discuss its clinical consequences and diagnostic and its diagnose and treatment. This work will also identify the main risk factors and the preventive measures, in particular in high risk patients that will be submitted to chemotherapy and/or radiotherapy.

Key-Words: Tumor lysis syndrome, risk factors, hyperuricemia, acute renal insufficiency, rasburicase

1 Introdução

A Síndrome de Lise Tumoral (SLT) foi pela primeira vez descrita em 1929 por Bedrna e Polcák, em doentes com leucemia crónica (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). É considerada uma emergência oncológica devido à associação frequente com insuficiência renal em 25% a 38% dos casos e mortalidade elevada (entre 5 a 14%) (Solh 2008).

Esta síndrome caracteriza-se por um conjunto de anomalias metabólicas graves resultantes da destruição maciça de células malignas com elevado "turnover". Esta destruição celular conduz à libertação de aniões, catiões e produtos resultantes do metabolismo das proteínas e dos ácidos nucleicos para a corrente sanguínea, conduzindo à hiperuricémia, hipercaliémia, hiperfosfatémia e hipocalcémia, características desta síndrome. A insuficiência renal aguda ocorre por lesão tubular e é uma das complicações associadas às alterações bioquímicas referidas. Assim, os doentes com insuficiência renal aguda ou crónica pré-existente, estão mais predispostos a desenvolverem SLT e mais vulneráveis aos seus efeitos secundários.

Ocorre tipicamente em doentes com neoplasias linfoproliferativas submetidos a quimioterapia, corticoterapia e/ou radiação, podendo também ocorrer em doentes com neoplasias sólidas sob terapêutica, e, de modo espontâneo na ausência de tratamento. O primeiro caso de SLT espontânea foi descrito em 1977, por Crittenden e Ackerman, num doente com adenocarcinoma do tracto gastro-intestinal metastizado (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

Apesar de haver concordância geral sobre as anomalias metabólicas associadas à SLT, actualmente não há um consenso sobre a definição ou o sistema de classificação. A primeira classificação foi desenvolvida por Hande e Garrow em 1993, e, mais recentemente, por Cairo e Bishop. Segundo estes autores, as alterações metabólicas permitem diagnosticar a SLT laboratorial, enquanto as manifestações clínicas de SLT, num quadro de SLT laboratorial,

levam ao diagnóstico de SLT clínica. Apesar desta definição ser um instrumento útil permitindo o diagnóstico e classificação da SLT, nenhuma das manifestações laboratoriais é específica. Assim, a diferenciação entre SLT complicada por lesão renal aguda (LRA) e de LRA sem SLT, poderá ser um desafio (Darmon, Malak *et al.* 2008). O desenvolvimento e a validação de estratégias baseadas no risco de SLT, são necessários para limitar a elevada morbidade e mortalidade desta síndrome (Solh 2008).

Entre os factores de risco associados a esta síndrome é de salientar o tipo e tamanho da neoplasia, a quimioterapia usada no tratamento e a existência prévia de algumas manifestações clínicas (Sirelkhatim, Sejnova *et al.* 2008; Solh 2008).

Apesar de mais de 90% dos doentes apresentarem alterações laboratoriais, apenas cerca de 10% apresentam manifestações clínicas (Sirelkhatim, Sejnova *et al.* 2008). Deste modo, a identificação dos doentes em risco, com a prevenção da ocorrência da SLT e o tratamento adequado, são fundamentais para diminuir o risco de complicações fatais e para que o doente possa beneficiar de uma terapêutica adequada à sua neoplasia. Este pressuposto é muito importante nomeadamente nos doentes pediátricos, em que aproximadamente 70% dos casos podem ser curados com regimes de quimioterapia adequados (Tosi, Barosi *et al.* 2008).

O tratamento e a prevenção da SLT devem contemplar três propósitos fundamentais: hidratação, correcção das anomalias metabólicas e terapêutica de substituição renal (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). A rasburicase é usada no tratamento dos doentes com hiperuricémia e SLT clínica ou laboratorial, ou como terapêutica inicial em doentes com elevado risco de desenvolverem esta síndrome. No grupo de doentes com risco intermédio, a rasburicase é recomendada nos casos em que a hiperuricémia se desenvolve apesar do tratamento profilático com alopurinol (Coiffier, Altman *et al.* 2008). A terapêutica de substituição renal deve ser instituída rapidamente e de maneira agressiva, a partir do momento em que as terapêuticas conservadoras se tornem inadequadas. Com esta terapêutica obtém-se

também maior flexibilidade do controlo nutricional e do balanço hídrico (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

2 Definição e Classificação

O sistema de classificação mais completo e mais referenciado por outros autores foi desenvolvido em 1993 por Hande e Garrow que dividiram a SLT em SLT laboratorial (SLTL) e SLT clínica (SLTC). Nesta classificação, a SLTL correspondia aos doentes que apresentavam evidências laboratoriais da SLT, sem necessidade de intervenção terapêutica específica, enquanto que os doentes com alterações clínicas ameaçadoras à vida e que necessitavam de tratamento específico, como por exemplo hemodiálise, eram classificados como SLTC (Cairo and Bishop 2004).

Embora esta definição permita fazer a distinção entre SLT laboratorial e SLT clínica, apenas uma minoria dos doentes com SLTL desenvolve SLTC. Por outro lado, esta definição apresenta algumas limitações, nomeadamente: (1) a definição de SLTL pressupõe aumento nos valores laboratoriais de 25% acima do estado basal, não tendo em conta aqueles doentes que já apresentavam valores anormais; (2) e que as alterações referidas ocorram dentro de quatro dias após o início da terapêutica, podendo desta forma excluir os doentes que apresentam evidências clínicas de SLT na apresentação da síndrome, enquanto aguardam tratamento ou para além dos quatro dias de terapêutica (Cairo and Bishop 2004; Coiffier, Altman *et al.* 2008; Hochberg and Cairo 2008).

Na tentativa de criar uma definição unificada e com relevância clínica, Cairo e Bishop (2004), propuseram uma alteração à classificação de Hande e Garrow. Assim, os principais objectivos destes autores foram: criar uma versão de fácil utilização e com resultados consistentes, resolver as limitações do sistema de classificação de Hande e Garrow e que esta apresente relevância clínica.

Assim, Cairo e Bishop (2004) propuseram a classificação dos doentes em três grupos: um grupo sem evidências de SLT clínica e/ou laboratorial, um grupo de baixo risco e um grupo de risco elevado. Segundo a definição proposta, a SLT laboratorial pode ser diagnosticada a partir das alterações metabólicas inerentes à síndrome (hipercaliémia, hiperfosfatémia, hiperuricémia e hipocalcémia) (Tabela 1), enquanto que as manifestações clínicas englobadas no panorama da SLTL permitem o diagnóstico da SLTC (Tabela 2).

Tabela 1 - Definição da síndrome de lise tumoral laboratorial segundo Cairo e Bishop

SLT Laboratorial: pelo menos dois dos seguintes parâmetros	
Ácido úrico	≥ 476 μmol/L ou aumento de 25% acima do estado basal
Potássio	≥ 6.0 mmol/L ou aumento de 25% acima do estado basal
Fósforo	≥ 2.1 mmol/L (crianças), ≥ 1.45 mmol/L (adultos), ou aumento de 25% acima do estado basal
Cálcio	≤ 1.75 mmol/L ou diminuição de 25% do estado basal

SLT-Síndrome de Lise Tumoral (Adaptada de (Cairo and Bishop 2004))

Tabela 2 - Definição da síndrome de lise tumoral clínica segundo Cairo e Bishop

SLT Clínica: presença de SLT laboratorial e um ou mais dos seguintes critérios

(1) Creatinina ≥ 1.5 LSN (Idade > 12 anos ou idade ajustada)

Creatinina não directamente ou provavelmente não atribuível a um agente terapêutico (como por exemplo, anfotericina)

(2) Arritmia cardíaca/Morte súbita

(3) Convulsões

LSN- Limite superior do normal (Adaptada de (Cairo and Bishop 2004)).

Como podemos ver na tabela 1, a SLTL é caracterizada pelo aumento ou diminuição de 25%, relativamente à concentração basal, de 2 ou mais dos seguintes compostos: ácido úrico, potássio, fósforo e cálcio. De acordo com esta classificação, as alterações devem ocorrer no espaço de três dias antes e sete dias após o início da terapêutica. Além disso, pressupõe que o doente tem ou irá receber hidratação adequada e que está a ser tratado com um fármaco que diminua os níveis de ácido úrico.

Por outro lado, a SLTC é definida pela presença da SLTL e qualquer um ou mais dos critérios referidos na Tabela 2. Na definição de SLTC segundo Cairo e Bishop, são referidas as três complicações clínicas mais relevantes da SLT, ou seja, insuficiência renal, arritmia cardíaca/morte súbita e convulsões.

3 Incidência e Estratificação do risco

A incidência exacta da SLT é desconhecida porque nunca foi bem estudada na maioria dos tumores, com excepção dos linfomas não-Hodgkin (LNH) agressivos. Um estudo retrospectivo efectuado em 102 doentes com este tipo de linfomas mostrou que a incidência da SLT foi de 42%. No entanto, a incidência de sintomas com relevância clínica, incluindo emergências ameaçadoras à vida, ou de doentes que necessitaram de terapêutica específica relacionada com a SLT, foi de apenas 6% (Hande and Garrow 1993; Coiffier, Altman *et al.* 2008). Outros estudos, realizados em crianças com linfoma de Burkitt em estágio avançado e leucemia linfoblástica aguda de células B, mostraram que apesar das tentativas de controlo das anomalias metabólicas para reduzir o risco de ocorrência da insuficiência renal aguda, esta surge em 25% dos casos no início da quimioterapia citoreduzora (Goldman, Holcenberg *et al.* 2001; Yamazaki, Hanada *et al.* 2004).

O desenvolvimento da SLT é independente do sexo e raça do doente (Locatelli and Rossi 2005). Os factores de risco relacionados com esta síndrome incluem: (1) o tipo e o

tamanho da neoplasia, (2) o tipo de quimioterapia usada no tratamento, e, (3) a existência de algumas manifestações clínicas prévias, tais como desidratação e doença renal (Sirelkhatim, Sejnova *et al.* 2008; Solh 2008). Segundo Tosi, Barosi *et al.* (2008), o principal factor preditivo para o desenvolvimento da SLT, em doentes com neoplasias hematológicas com elevadas taxas proliferativas e sensibilidade à quimioterapia, é a “carga” tumoral no organismo, reflectida pelos níveis de desidrogenase láctica (LDH > 1.500 UI/L), pela contagem dos leucócitos (contagem inicial acima dos 25000/mm³ segundo Koontz (2008), ou acima de 50000/mm³ segundo Tosi Barosi *et al.* (2008)), pela extensão do envolvimento da medula óssea e pelo tamanho da neoplasia. Para estes autores, as comorbilidades associadas a risco elevado para o desenvolvimento da SLT incluem, aumento dos níveis de ácido úrico antes do início do tratamento, lesão renal pré-existente, infiltração renal pela neoplasia, uropatia obstrutiva e idade avançada do doente (Koontz 2008; Tosi, Barosi *et al.* 2008) (Tabela 3).

Tabela 3 - Factores de risco para o desenvolvimento da SLT

Alterações bioquímicas/ clínicas	<ul style="list-style-type: none"> • Elevação basal dos níveis de ácido úrico • Elevação pré-tratamento dos níveis de desidrogenase láctica (LDH > 1.500 UI/L) • Elevação da contagem dos leucócitos nas leucemias (> 25000/mm³ ou > 50000/mm³, dependendo dos autores) • Desidratação • Diminuição do débito urinário • Doença renal pré-existente
Características do tumor	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia Hematológica • Elevada taxa de proliferação • Tamanho da neoplasia
Outros	<ul style="list-style-type: none"> • Quimiosensibilidade • Idade avançada

(Adaptado de (Koontz 2008; Sirelkhatim, Sejnova *et al.* 2008; Solh 2008; Tosi, Barosi *et al.* 2008))

Como referido, a SLT é mais frequente em neoplasias com elevada taxa de proliferação e boa resposta ao tratamento (Sirelkhatim, Sejnova *et al.* 2008; Solh 2008) (Tabela 4). Deste modo, a SLT é mais frequentemente observada após quimioterapia para neoplasias linfoproliferativas de alto grau, mais frequentemente as leucemias linfoblásticas agudas e os LNH agressivos, mas muitas outras neoplasias hematológicas e sólidas foram associadas com esta complicação (Vachani 2007). De facto, verificou-se que a SLT, à semelhança das neoplasias hematológicas, também ocorre em algumas neoplasias sólidas com elevadas taxas proliferativas e de resposta à terapêutica citotóxica. Embora as ocorrências sejam raras neste tipo de neoplasias, numa revisão da literatura foram reportados 45 casos de SLT em doentes com tumores sólidos e nestes doentes observou-se uma taxa de mortalidade de 1 em 3 (Coiffier, Altman *et al.* 2008). Por outro lado, como já foi referido, a SLT não ocorre de maneira universal em todas as neoplasias hematológicas. De facto, é pouco comum entre os doentes com leucemia linfocítica crónica ou com linfoma folicular, a menos que o doente apresente uma grande elevação dos leucócitos e faça tratamento com anti-CD20. Adicionalmente, os doentes com linfoma de grandes células apresentam um risco elevado de desenvolverem SLT quando o linfoma é de grandes dimensões ou os níveis de LDH se encontram elevados (Sirelkhatim, Sejnova *et al.* 2008; Solh 2008).

Assim, teoricamente, qualquer agente com actividade anti-cancerígena utilizado no tratamento de uma neoplasia de grande agressividade, pode precipitar a SLT. No entanto, fármacos ciclo-específicos com elevada actividade como, a cisplatina, a citosina, arabinosideo e o etoposideo encontram-se mais vezes associados com esta síndrome. (Tosi, Barosi *et al.* 2008). A administração de metotrexato intra-tecal, as terapêuticas imuno-moduladoras (exemplo, interferão alfa-2 α e rituximab), o imatinib, o tamoxifeno e a talidomida também podem precipitar a SLT, embora menos frequentemente. (Yamazaki, Hanada *et al.* 2004; Solh 2008; Tosi, Barosi *et al.* 2008). Os corticoesteróides estão frequentemente implicados na

patogénese da SLT, provavelmente porque são utilizados como terapêutica de primeira linha nas neoplasias linfóides altamente proliferativas (Tosi, Barosi *et al.* 2008). Alguns estudos demonstraram também a ocorrência da SLT após a exposição dos doentes a radiação ionizante, em situações tais como: (i) irradiação esplénica durante o tratamento da leucemia linfocítica crónica, (ii) meduloblastoma associado a metástases abdomino-pélvicas de grandes dimensões que foi submetido a irradiação abdominal, e, (iii) irradiação no contexto de transplante da medula óssea (Yamazaki, Hanada *et al.* 2004).

Tabela 4 - Neoplasias associadas com a síndrome de lise tumoral

Neoplasias Hematológicas	Tipo de Neoplasia
Mais frequentemente associadas com a SLT	<ul style="list-style-type: none"> •Leucemia Aguda – mais comumente a leucemia linfoblástica aguda (10%) •Linfoma Não-Hodgkin agressivo (6%) •Linfoma de Burkitt •Leucemia mielóide aguda •Mieloma Múltiplo (2%)
Menos frequentemente associadas com a SLT	<ul style="list-style-type: none"> •Leucemia linfocítica Crónica •Linfomas Não-Hodgkin Indolentes •Leucemia Promielocítica
Neoplasias Sólidas	<ul style="list-style-type: none"> •Neoplasia da mama •Neoplasia do ovário •Neoplasia de células germinativas •Carcinoma hepatocelular •Neoplasia de pequenas células do pulmão •Meduloblastoma •Sarcoma •Melanoma Metastático •Adenocarcinoma do tracto gastro-intestinal

(Adaptada de (Coiffier, Altman *et al.* 2008; Koontz 2008; Solh 2008).

No caso da Leucemia Mielóide Aguda (LMA), existe um sistema de pontuação preditivo para a SLT (SPP – SLT) desenvolvido por Penn (Tosi, Barosi *et al.* 2008). Este sistema é uma revisão de um previamente desenvolvido e que resultou da análise de uma população de 194 doentes, com LMA ou síndrome mielodisplásico avançado, com idades compreendidas entre 18-86 anos, submetidos a quimioterapia de indução para Leucemia

Mielóide primária (Mato, Riccio *et al.* 2006; Tosi, Barosi *et al.* 2008). A aplicação de uma análise multi-variável mostrou que os níveis séricos de creatinina e ácido úrico e o género masculino, eram factores preditivos significativos, tendo estas três variáveis sido utilizadas para formular o sistema de pontuação mencionado. Estes resultados foram confirmados num estudo recente, com 772 doentes adultos com LMA que receberam quimioterapia de indução durante o período entre 1980 e 2002 (Montesinos, Lorenzo *et al.* 2008; Tosi, Barosi *et al.* 2008). Contudo, dado que este sistema tem como base uma população de doentes com LMA, não pode ser aplicado de forma generalizada na SLT (Tosi, Barosi *et al.* 2008).

Por outro lado, nas neoplasias sólidas, não existem dados suficientes para estabelecer um sistema de pontuação predictivo da SLT que seja fiável. No entanto, algumas comorbilidades aumentam o risco de um doente com neoplasia sólida desenvolver SLT, entre as quais se salientam, a desidratação, a hiponatrémia, a lesão renal pré-existente, a hiperuricémia e a uropatia obstrutiva (Tosi, Barosi *et al.* 2008).

4 Fisiopatologia, Manifestações Clínicas e Biológicas

Como mencionado, a SLT é uma emergência oncológica que ocorre tipicamente em doentes com neoplasias linfoproliferativas que são submetidos a quimioterapia, radioterapia ou terapêutica com corticoesteróides. No entanto, esta síndrome, também pode ocorrer na ausência de qualquer tipo de tratamento (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). Contudo, em geral, a SLT desenvolve-se pouco tempo após o início da terapêutica anti-cancerígena, como consequência da destruição acelerada das células e libertação maciça dos componentes intracelulares na corrente sanguínea, incluindo aniões, catiões e produtos resultantes do metabolismo das proteínas e ácidos nucleicos (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

4.1 Manifestações Clínicas

Como referido anteriormente, os sintomas resultantes da SLT podem ocorrer antes do início da terapêutica, no entanto, eles são observados mais frequentemente 12 a 72 horas após o início do tratamento (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

As manifestações clínicas da SLT são diversas e inespecíficas, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, letargia, síncope, sobrecarga hídrica, insuficiência cardíaca congestiva, edemas, disritmia cardíaca, convulsões, câibras musculares, tetania, hematúria, e eventualmente, pode ocorrer morte súbita (Coiffier, Altman *et al.* 2008). Obviamente, as complicações que resultam da SLT podem comprometer de forma dramática a eficácia da terapêutica neoplásica, que muitas vezes tem que ser descontinuada.

A insuficiência renal aguda pode ocorrer em cerca de um terço dos doentes com SLT (Darmon, Malak *et al.* 2008), sendo a manifestação clínica mais comum. Por sua vez, a insuficiência renal pode levar à sobrecarga hídrica e edema pulmonar e, juntamente com a hipercaliémia ou a hiperfosfatémia, desencadear arritmias cardíacas e morte súbita. Desta forma, compreende-se que os doentes que apresentam insuficiência renal aguda ou crónica pré-existente, apresentam maior predisposição para desenvolverem SLT e, por outro lado, são mais susceptíveis às consequências provocadas por esta síndrome (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

4.2 Mecanismos bioquímicos envolvidos

Em tumores com elevada taxa de proliferação, com extensão tumoral relativamente grande e elevada sensibilidade aos agentes citotóxicos, a iniciação da terapêutica frequentemente resulta na libertação maciça dos constituintes intracelulares (aniões, catiões e produtos resultantes do metabolismo das proteínas e ácidos nucleicos) na corrente sanguínea,

originando várias alterações metabólicas com consequências drásticas para o doente (Coiffier, Altman *et al.* 2008; Darmon, Malak *et al.* 2008).

4.2.1 Hiperuricemia

Um estudo retrospectivo realizado por Cairo *et al.* em 83 doentes com LNH admitidos para tratamento no Hospital Henry Ford, entre os anos de 1995 e de 2000, revelou existir uma associação entre os níveis de ácido úrico e o risco para desenvolver SLT ou patologia renal. Neste estudo, verificou-se que o risco relativo para o desenvolvimento da SLT foi significativamente maior nos doentes com níveis elevados de ácido úrico (≥ 8 mg/dl), comparativamente àqueles com níveis médios (≥ 4 e < 8 mg/dl; Risco Relativo [RR] = 4,03; $P < 0.0001$) e baixos (< 4 mg/dl; RR = 11,66; $P < 0,0001$), sendo o risco relativo de SLT e de alterações renais tanto maior quanto maior os níveis de ácido úrico. Por último, através de uma análise de regressão logística, verificaram que por cada mg por dl de ácido úrico superior ao normal, o risco de SLT aumenta 1,75 vezes, enquanto o risco para desenvolver patologia renal aumenta em 2,21 vezes (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

A hiperuricemia resulta da rápida libertação e catabolismo dos ácidos nucleicos intracelulares (Cairo and Bishop 2004) e ocorre 48 a 72 horas após o início da terapêutica anti-cancerígena (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

Os ácidos nucleicos, ácidos desoxirribonucleicos (ADNs) e ribonucleicos (ARNs), são macromoléculas compostas por monómeros, os nucleotídeos, os quais são formados por três constituintes fundamentais: ácido fosfórico, uma pentose (desoxirribose ou ribose) e bases nitrogenadas (purínicas e pirimidínicas) (Figura 1). Do ponto de vista bioquímico, os ácidos nucleicos são capazes de formar estruturas intracelulares e desempenham funções de armazenamento, transmissão da informação genética e tradução dessa informação que é

expressa pela síntese de proteínas, sendo as biomoléculas mais importantes do controlo da homeostasia celular.

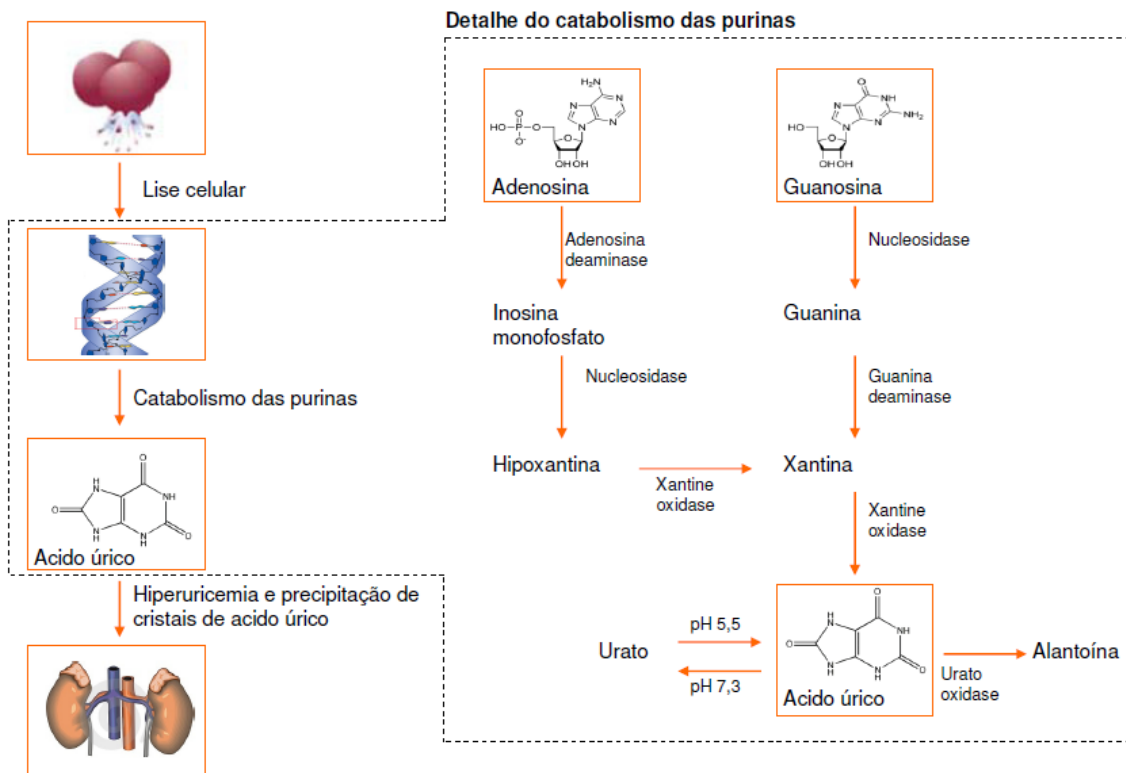


Figura 1 - Catabolismo das purinas.

A lise maciça de células conduz à libertação de produtos resultantes do metabolismo dos ácidos nucleicos (ADN e ARN) para a corrente sanguínea. Como resultado do catabolismo dos nucleótidos purínicos, adenosina e guanosina, forma-se hipoxantina e xantina, por acção das respectivas desaminases, e, posteriormente, ácido úrico, numa reacção catalizada pela xantina oxidase (Adaptado de (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

Como podemos observar na figura 1, as purinas libertadas em consequência do catabolismo dos ácidos nucleicos são metabolizadas a xantina e posteriormente ácido úrico, pela xantina oxidase.

A *clearance* do ácido úrico ocorre nos rins, onde este composto é completamente filtrado para o espaço de Bowman, sendo 99% reabsorvido a nível do túbulo proximal e,

posteriormente, secretado activamente no túbulo distal. Em circunstâncias normais aproximadamente 500 mg de ácido úrico são excretados pelos rins diariamente (Cairo and Bishop 2004; Pui, Ribeiro *et al.* 2006).

O ácido úrico tem um pKa de 5,4 a 5,7, sendo fracamente solúvel na água (Cairo and Bishop 2004). Nos túbulos distais e colectores do rim, onde o pH da urina é de aproximadamente 5, a solubilidade do ácido úrico é de cerca de 15 mg/dl. No entanto, em consequência do seu valor de pKa, a pH alcalino, o ácido úrico é convertido em urato, uma forma mais solúvel e facilmente eliminada pela urina.

Como vimos, o elevado “turnover” das células neoplásicas resulta no catabolismo contínuo do ADN sendo produzidas grandes quantidades de ácido úrico quer espontaneamente, quer após a terapêutica citotóxica, resultando no aumento acentuado das concentrações de ácido úrico no plasma e nos túbulos renais (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

Assim, na presença de elevadas quantidades de ácido úrico e a pH ácido, o limiar para o qual o ácido úrico sofre precipitação sob a forma de cristais, pode ser alcançado (Coiffier, Altman *et al.* 2008). Estes cristais obstruem o fluxo urinário nos túbulos, levando a uma nefropatia por ácido úrico, mais frequente em indivíduos que apresentam concomitantemente depleção de volume (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). O depósito de cristais de ácido úrico origina uma reacção granulomatosa a nível peritubular com necrose do epitélio tubular (Pui, Ribeiro *et al.* 2006). Para além do valor do pH e da desidratação, existem outros factores que modulam a cristalização do ácido úrico a nível do espaço luminal, entre os quais se salientam, a concentração do filtrado glomerular, o fluxo a nível dos túbulos e a hemoconcentração a nível dos vasos sanguíneos medulares (Pui, Ribeiro *et al.* 2006).

4.2.2 Nefropatia causada pela Xantina

A elevação dos níveis plasmáticos e urinários de xantina podem ser também responsáveis pela nefropatia observada em doentes com linfoma de Burkitt e leucemia, que estavam a receber alopurinol para a prevenção da nefropatia úrica.

O alopurinol é um fármaco que inibe a actividade da xantina oxidase e, que portanto, bloqueia a conversão da hipoxantina e da xantina em ácido úrico. Daqui resulta a acumulação de xantina e hipoxantina, compostos que são excretados na urina. No entanto, como a xantina é insolúvel, acumula-se e pode desencadear a formação de cristais, com posterior desenvolvimento de cálculos. Para além disso, e de acordo com o que foi referido no item anterior, durante a lise tumoral massiva, ocorre enorme libertação de purinas que ultrapassa a capacidade do alopurinol para bloquear completamente a síntese do ácido úrico. Assim, os doentes encontram-se em risco de nefropatia, não só por excesso de ácido úrico, como também por acumulação da xantina, mesmo perante alcalinização adequada da urina (Pui, Ribeiro *et al.* 2006).

4.2.3 Insuficiência Renal aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada pelo rápido declínio da taxa de filtração glomerular que ocorre num intervalo que pode ir de horas a dias (Fauci, Braunwald *et al.* 2008). Segundo Davidson, Thakkar, *et al.* (2004), a IRA que ocorre na SLT é multifactorial, sendo os dois mecanismos sinérgicos mais comuns a depleção de volume e a nefropatia causada pelo ácido úrico (Figura 2).

Como representado na Figura 2A, a nível do glomérulo pode ocorrer redução da taxa de filtração devido à depleção de volume pré-existente, ou por alteração na perfusão renal mediada por citocinas. A depleção de volume é muito frequente em doentes com neoplasias devido a inúmeras causas de natureza não renal, entre as quais, a ingestão insuficiente de

água, as perdas pelo tracto gastrointestinal (vómitos e diarreia), as perdas insensíveis (por febre ou taquipneia) ou por procedimentos que requerem os doentes em jejum por um determinado período de tempo (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

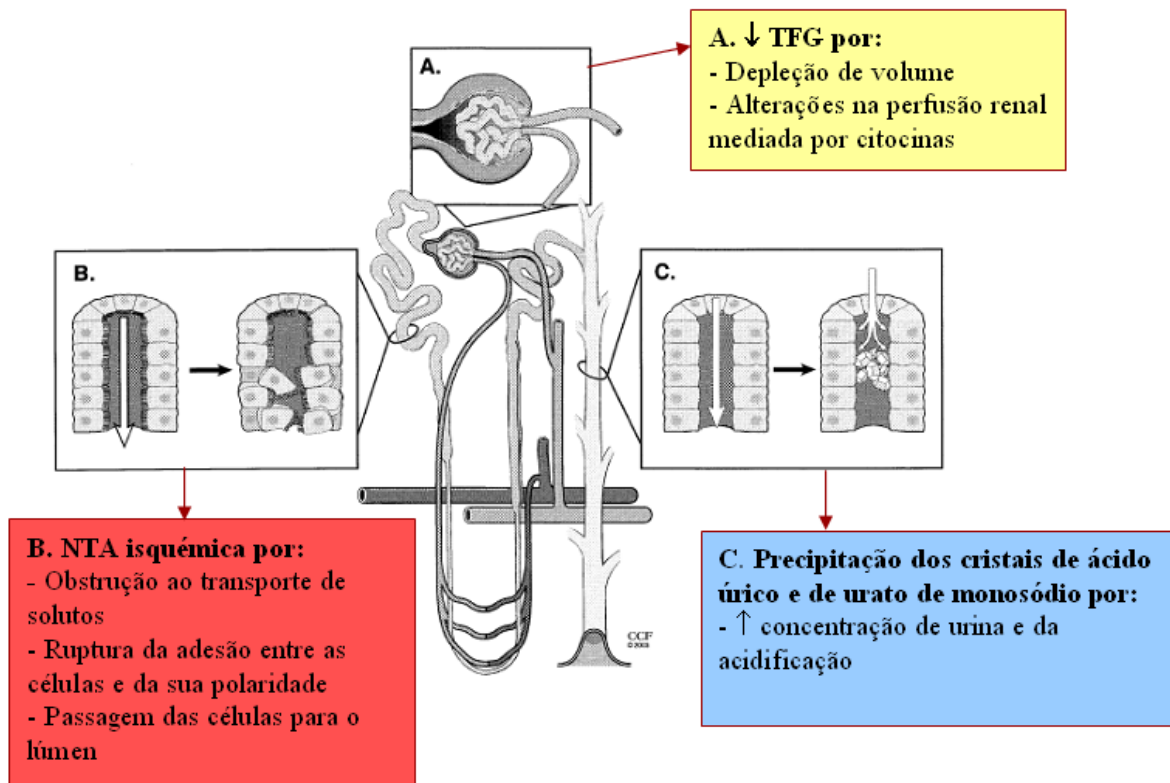


Figura 2 - Mecanismos potencialmente envolvidos na lesão renal na SLT aguda.

A: Diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) a nível do glomérulo. **B:** Necrose tubular aguda (NTA) a nível dos túbulos. **C:** Precipitação dos cristais de ácido úrico e de urato de monossódio a nível dos túbulos distais e ducto colector. Adaptada de (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

A nível do tracto gastrointestinal, entram diariamente cerca de 9L de fluídos (2 L por ingestão e 7 L por secreção), sendo que aproximadamente 98% deste volume é reabsorvido e apenas 100-200 ml são excretados nas fezes (Figura 3). As perdas que ocorrem a este nível, resultam da depleção de volume quer por diminuição da reabsorção quer pelo aumento da secreção de fluído. Por outro lado, enquanto que as secreções gástricas apresentam um pH ácido, as secreções biliares, pancreáticas e intestinais são alcalinas, pelo que os vómitos e a

diarreia são acompanhados frequentemente por alcalose e acidose metabólicas, respectivamente (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

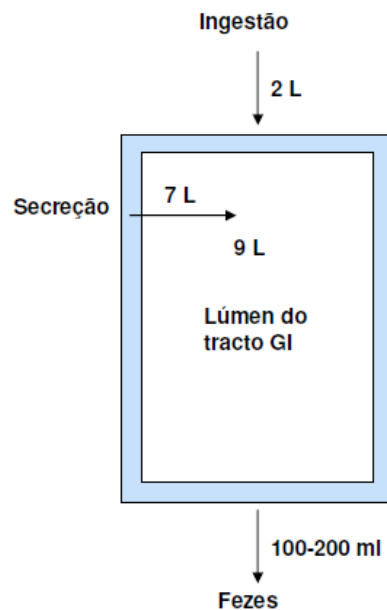


Figura 3 - Reabsorção e secreção de fluidos a nível do tracto gastrointestinal.

Em indivíduos normais, a perda de água através da pele e do tracto respiratório pode atingir os 500 ml/dia e contribui para a termorregulação. Contudo, no caso de existirem perdas insensíveis, por febre ou taquipneia, estas podem ser excessivamente elevadas e desencadear depleção de volume (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

A contracção de volume a nível do espaço extracelular manifesta-se por diminuição do volume plasmático e por hipotensão. A resposta renal, sob circunstâncias fisiológicas normais, tem como objectivo restabelecer o volume de líquido extra-celular (FEC) através da diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e da quantidade de Na^+ filtrada, e mais importante, pela reabsorção de Na^+ a nível tubular. De facto, a vasoconstricção preferencial da arteríola aferente, que ocorre pelo aumento do tónus simpático, provoca diminuição da TFG e aumento da reabsorção proximal de Na^+ . Por outro lado, o aumento da angiotensina II e a diminuição da pressão hidrostática e o aumento da pressão oncótica a nível dos capilares

peritubulares, também contribuem para o aumento do sódio a nível proximal. Contudo, o mecanismo de adaptação renal mais marcante cursa com aumento da reabsorção de sódio a nível dos ductos colectores, como resultado do aumento da secreção de aldosterona e vasopressina e, supressão da secreção do peptídeo natriurético (Figura 4) (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

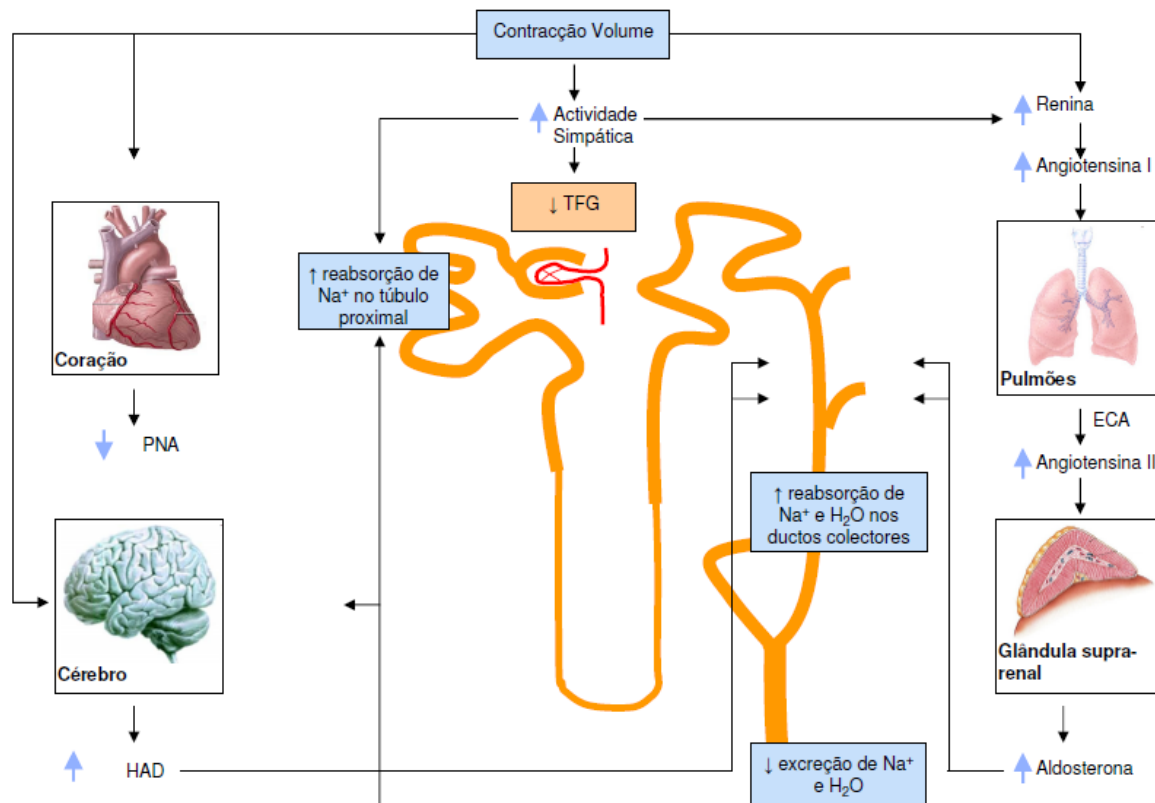


Figura 4 - Mecanismos de resposta adaptativa à contração de volume do líquido extracelular.

A contração de volume do líquido extracelular leva à vasoconstrição preferencial da arteríola aferente por aumento do tónus simpático. Esta vasoconstrição preferencial promove a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e aumento da reabsorção do sódio a nível do túbulo contornado proximal. A contração de volume conduz também à supressão da secreção do peptídeo natriurético auricular (PNA) e aumento da secreção da hormona anti-diurética (HAD) e da aldosterona, com aumento marcado da reabsorção de Na^+ a nível dos ductos colectores. (Adaptado de netterimages.com, Figura ID:4917).

A depleção de volume é indicada pelo estado clínico do doente e por alguns parâmetros laboratoriais. A maioria dos sintomas (fadiga, câibras musculares, sede e vertigens posturais) são inespecíficos e secundários às alterações electrolíticas e hipoperfusão dos tecidos. Os sinais de contracção de volume intravascular incluem a diminuição da pressão venosa jugular, hipotensão postural e taquicardia, sendo igualmente inespecíficos. Porém, é possível confirmar o diagnóstico recorrendo a vários parâmetros analíticos: (1) aumento sanguíneo da ureia e da concentração plasmática de creatinina por diminuição da TFG; (2) aumento da razão ureia/creatinina ($\geq 20:1$), por aumento da reabsorção de ureia; (3) concentração de Na^+ urinário inferior a 20 mmol/L, por reabsorção de sódio e de água, excepto no caso de hipovolémia causada por NTA ou vómitos (porque a alcalose metabólica e o aumento da filtração do bicarbonato prejudicam a reabsorção dos iões de sódio); (4) aumento da osmolalidade urinária (> 450 mosmol/kg); (5) aumento da densidade urinária ($\rho_{\text{urin}} = 1,015$) por aumento da secreção de vasopressina (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

Conclui-se portanto que em condições fisiológicas normais, o rim responde à depleção de volume através da autoregulação a nível do glomérulo, de modo a manter o fluxo sanguíneo intraglomerular e a taxa de filtração. Porém, nos doentes com SLT, a elevada sobrecarga de ácido úrico e a hiperfosfatémia podem ultrapassar a capacidade de autoregulação do nefrónio. Neste caso, a diminuição no volume intravascular origina insuficiência pré-renal e aumento na concentração do ácido úrico a nível dos túbulos (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). Consequentemente, e como referido anteriormente, com o declínio do fluxo a nível dos túbulos renais, pode ocorrer nefropatia por ácido úrico como resultado da precipitação e deposição dos cristais a este nível, levando à obstrução parcial ou completa dos ductos colectores, pélvis renal e/ou ureteres. Dado que a obstrução é frequentemente bilateral, os

doentes desenvolvem tipicamente o quadro clínico de IRA, caracterizado por oligúria e aumento das concentrações séricas de creatinina. Numa fase precoce, é possível encontrar os cristais de ácido úrico na urina em associação com a presença de hematuria microscópica ou macroscópica (Fauci, Braunwald *et al.* 2008). Não obstante, a ausência de cristais de ácido úrico na urina não exclui a nefropatia por ácido úrico (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

A hiperuricemia pode ser uma consequência de uma insuficiência renal de qualquer etiologia. Assim, na vigência de IRA e nefropatia por ácido úrico, é apropriado realizarem-se medições aleatórias à urina, pois uma razão ácido úrico:creatinina > 1 mg/mg (0,7 mol/mol) permite distinguir a nefropatia por ácido úrico de outra causa de insuficiência renal, como demonstrado na Figura 5 (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

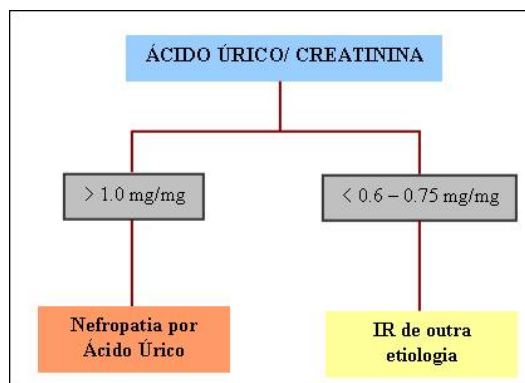


Figura 5 - Interpretação da razão entre o ácido úrico e a creatinina.

A razão ácido úrico/creatinina superior a 1.0 mg/mg é sugestiva de nefropatia por ácido úrico, enquanto que a razão de 0.6 a 0.75 é sugestiva de IR de outra etiologia (Adaptado de (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

Em doentes com neoplasia, a NTA (figura 6) deve ser considerada no diagnóstico diferencial da IRA, dado que, doentes em risco de desenvolverem a SLT se encontram também susceptíveis a outras formas de lesão renal devido a períodos prolongados de hipotensão ou exposição aos agentes nefrotóxicos, como, antibióticos, quimioterápicos e agentes de contraste (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

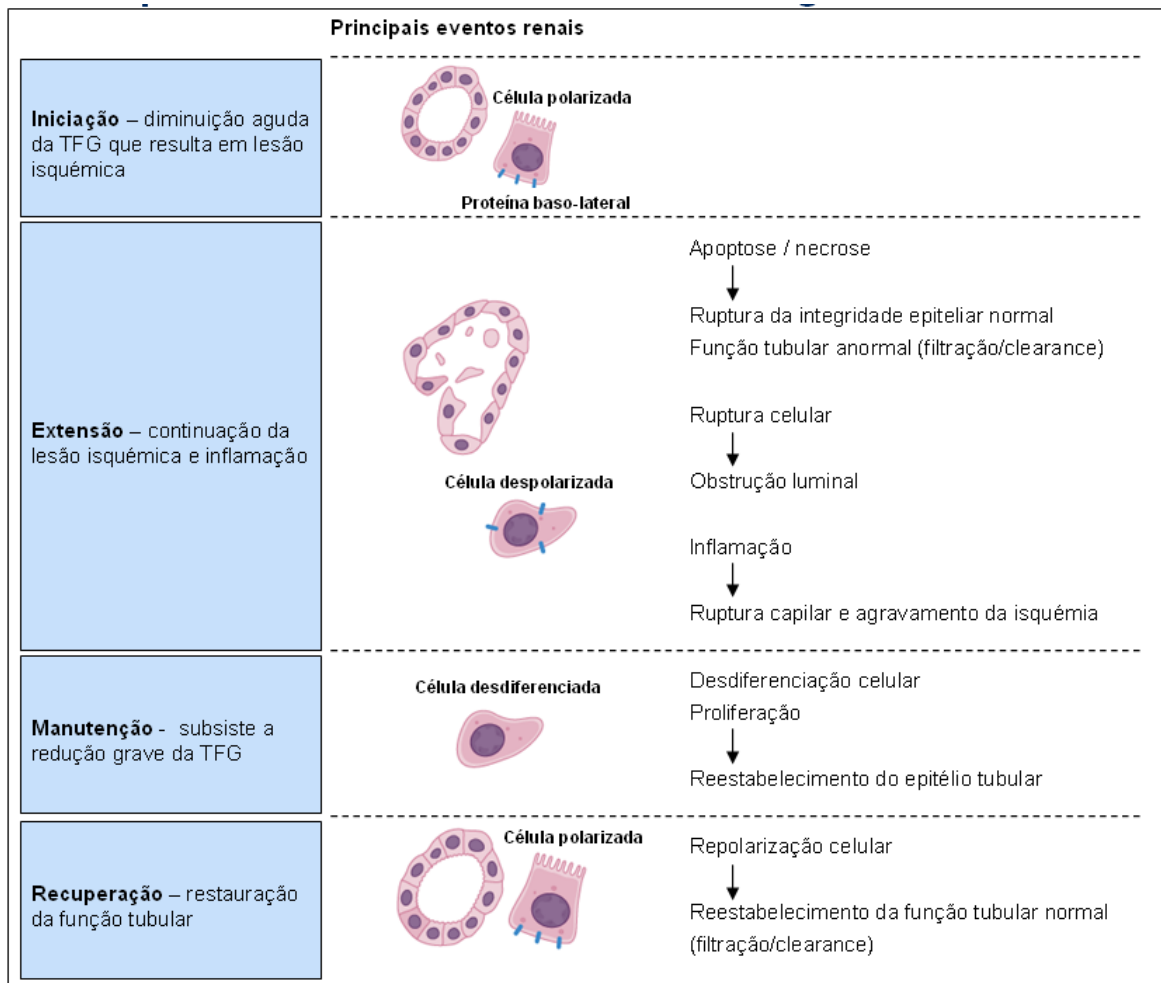


Figura 6 - As quatro fases da Necrose Tubular Aguda.

As quatro fases da Necrose Tubular Aguda incluem: Iniciação, lesão isquêmica por diminuição aguda da TFG; Extensão, continuação da lesão isquêmica e inflamação; Manutenção, persistência da redução grave da TFG e Recuperação, restauração da função tubular (Adaptado de Figura 273.1 de Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

A NTA ocorre habitualmente após um episódio isquêmico agudo ou nefrotóxico. A NTA isquêmica desenvolve-se em 4 fases: iniciação, extensão, manutenção e recuperação, como representado na figura 6. Na primeira fase ocorre diminuição aguda da TFG com aumento súbito das concentrações de creatinina e ureia. A fase de extensão segue a fase de iniciação e caracteriza-se por continuação da lesão isquêmica e inflamação. Na fase de manutenção subsiste a redução grave da TFG, que se continua por um período variável de

tempo, mais comumente 1-2 semanas. Durante este período, devido à diminuição da TFG, a creatinina e ureia continuam a aumentar. Na fase de recuperação ocorre restauração da função tubular, com aumento do débito urinário (caso se tivesse verificado oligúria durante a fase de manutenção) e, diminuição das concentrações de creatinina e ureia (Kelly, Agraharkar *et al.* 2006; Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

As células tubulares isquémicas apresentam alterações nos mecanismos envolvidos na manutenção da adesão celular, polaridade e transporte de solutos. As células tubulares lesadas são libertadas para o interior do lúmen tubular resultando na obstrução ao fluxo no nefrónio. Assim, estes eventos podem amplificar a lesão renal resultante da SLT (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

4.2.4 Hipercaliémia

O potássio (K^+) é o principal catião intracelular, sendo a sua concentração plasmática normal de 3.5 a 5.0 mmol/L. A razão entre o K^+ intracelular e extracelular é normalmente de 38:1, sendo esta diferença responsável pelo potencial de membrana em repouso e pela normal função neuromuscular. A bomba Na^+ , K^+ ATPase existente na parte basolateral da célula é responsável pelo transporte activo do K^+ para o interior da célula e do Na^+ para o seu exterior, numa razão de 2:3. Porém, o mecanismo mais importante para o potencial de membrana em repouso é a difusão passiva do K^+ para o exterior das células.

A hipercaliémia ($K^+ \geq 5.0$ mmol/L) pode ocorrer entre 6-72 horas após o início da quimioterapia, sendo a manifestação mais séria da SLT (Cairo and Bishop 2004; Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Fauci, Braunwald *et al.* 2008). Esta hipercaliémia secundária à quimioterapia, ocorre por redistribuição, ou seja, o K^+ no meio extracelular está aumentado enquanto que o intracelular pode estar discretamente diminuído, uma vez que, a lise celular das células neoplásicas resulta na libertação de grandes quantidades de K^+ do interior das

células para o meio extracelular (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). O extravasamento de K^+ do interior das células tumorais para o meio extracelular também pode ocorrer por redução dos níveis de ATP devido ao stress induzido pela radioterapia ou quimioterapia, antes mesmo da ocorrência de lise celular. (Darmon, Malak *et al.* 2008).

No caso da função renal se encontrar preservada, a excreção renal de potássio pode ser normal ou aumentar após algumas horas. No entanto, como mencionado, a hipercalemiemia pode ser exacerbada por doença renal crónica (DRC), IRA ou acidose concomitante, à medida que a capacidade excretora do rim é excedida pelas trocas transcelulares do potássio, resultante da sua libertação pelas células lesadas e pela própria acidose (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). De facto, a acidose mobiliza o K^+ intracelular para o meio extracelular e interfere com a sua recaptação e reutilização celular (Pui, Ribeiro *et al.* 2006).

Como referido, o potencial de membrana em repouso está relacionado com a razão entre a concentração de potássio no meio intra e extracelular. Deste modo, em consequência da hipercalemiemia ocorre despolarização parcial da membrana, modificação da excitabilidade e despolarização prolongada. Assim, as manifestações clínicas indicativas de hipercalemiemia, refletem a despolarização da membrana, associada a diminuição da velocidade de condução e repolarização mais rápida (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

As manifestações clínicas gerais incluem: náuseas, anorexia, dor abdominal (cólicas intestinais intermitentes), vómitos e diarreia (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). As complicações mais específicas ocorrem na hipercalemiemia severa ($> 7,0$ mmol/L) e incluem anomalias cardíacas e neuromusculares. Estas últimas traduzem-se por astenia, câibras, parestesias, e possivelmente paralisia. De facto, pode ocorrer uma paralisia flácida, que nos casos graves pode afectar as extremidades, mas que raramente atinge os músculos respiratórios e do tronco (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

No entanto, as manifestações clínicas mais graves surgem quando ocorre toxicidade cardíaca, a qual não se correlaciona bem com a concentração de potássio plasmático (Fauci, Braunwald *et al.* 2008). As alterações electrocardiográficas precoces incluem: aumento da amplitude das ondas T ou ondas T pontiagudas. Nos casos de hipercaliémia mais grave ocorre prolongamento do intervalo PR, alargamento do complexo QRS, atraso na condução aurículo-ventricular e perda das ondas P. O progressivo alargamento do complexo QRS e a sua fusão com as ondas T produz uma onda em forma sinusoidal (Fauci, Braunwald *et al.* 2008). Nas fases mais tardias pode ocorrer assistolia, taquicardia ou fibrilhação ventricular, síncope e possivelmente morte súbita (Cairo and Bishop 2004; Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

Daqui se conclui que, a hipercaliémia tem que ser corrigida rapidamente antes da ocorrência de arritmias ventriculares potencialmente fatais (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). De salientar que, as complicações cardíacas enumeradas podem ser agravadas pela coexistência de acidose e hipocalcémia (Pui, Ribeiro *et al.* 2006).

Na presença de hipercaliémia ($K^+ > 5.0$ mmol/L), a resposta renal apropriada é a excreção diária de pelo menos 200 mmol de potássio. Assim, o diagnóstico assenta na observação de alterações do quadro clínico e laboratoriais, nomeadamente do gradiente transtubular de potássio (GTTK) avaliado pela expressão:

$$[(K_{urina} / K_{plasma}) / (Osmol_{urin} / Osmol_{plasma})]$$

Quando o GTTK é superior a 8, significa que a hipercaliémia resulta da redistribuição do potássio, e que a função renal é normal (retirado de “Directrizes Clínicas da Sociedade Brasileira de Nefrologia”; (Fauci, Braunwald *et al.* 2008)).

De notar que, a hipercaliémia ocorre primeiro que a hiperfosfatémia, muito provavelmente devido à redução da função da ATPase dependente do Na^+/K^+ , isto é, previamente à ocorrência da citólise completa (Pui, Ribeiro *et al.* 2006).

4.2.5 Homeostasia do Cálcio e do Fósforo

A grande maioria do fosfato corporal (cerca de 85%) encontra-se no osso como componente da matriz extracelular mineralizada (Lederer, Ouseph *et al.* 2007). Todavia, o fosfato é também um constituinte intracelular *major*, com uma concentração estimada de aproximadamente 100 mmol/L. No meio intracelular, o fosfato pode existir na forma de anião livre ou como componente de numerosos compostos, incluindo proteínas estruturais, enzimas, factores de transcrição, carboidratos, lípidos intermediários, reservas de elevada energia (ATP e fosfato de creatinina) e ácidos nucleicos. Adicionalmente, as concentrações intracelulares de fósforo são aproximadamente iguais às concentrações presentes no fluido extracelular (1 a 2 mmol/L) (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

Quando a taxa de filtração glomerular e a “carga” do fosfato filtrado são normais, os níveis séricos de fosfato são controlados pela reabsorção do fosfato a nível do túbulo contornado proximal pelo sistema de co-transporte de fosfato dependente de sódio, NaPi-2, que é regulado pela paratormona (PTH) (Fauci, Braunwald *et al.* 2008) (Figura 7).

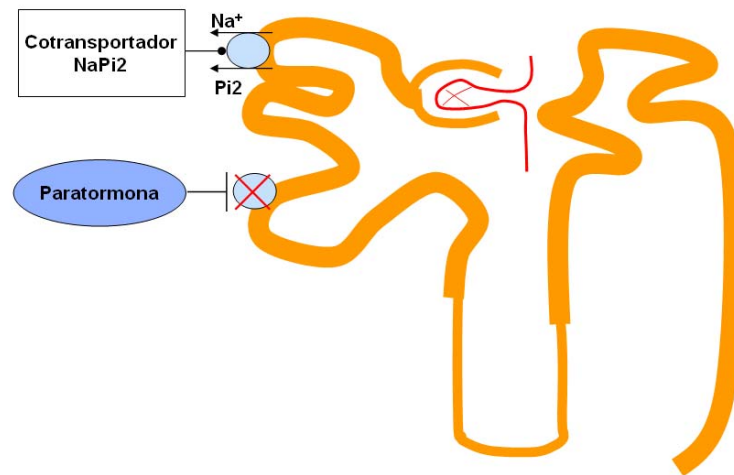


Figura 7 - Reabsorção do fosfato no rim pelo co-transportador NaPi-2.

A figura mostra a reabsorção do fosfato a nível do túbulo contornado proximal pelo sistema de co-transporte de fosfato dependente de sódio (NaPi-2) cuja expressão é rapidamente inibida pela paratormona.

A PTH além de promover a inibição do transportador do fosfato a nível do túbulo proximal, também regula os níveis de cálcio através de dois mecanismos distintos. Por um lado o aumento da secreção da PTH resulta num aumento da reabsorção do cálcio a nível do túbulo distal, e por outro lado, aumenta os níveis de 1,25 dihidroxicolecalciferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), estimulando deste modo a mobilização do calcio a partir do osso e intestino. A secreção da PTH é por sua vez regulada, através de um mecanismo de feedback negativo, pelo próprio cálcio (Figura 8) (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

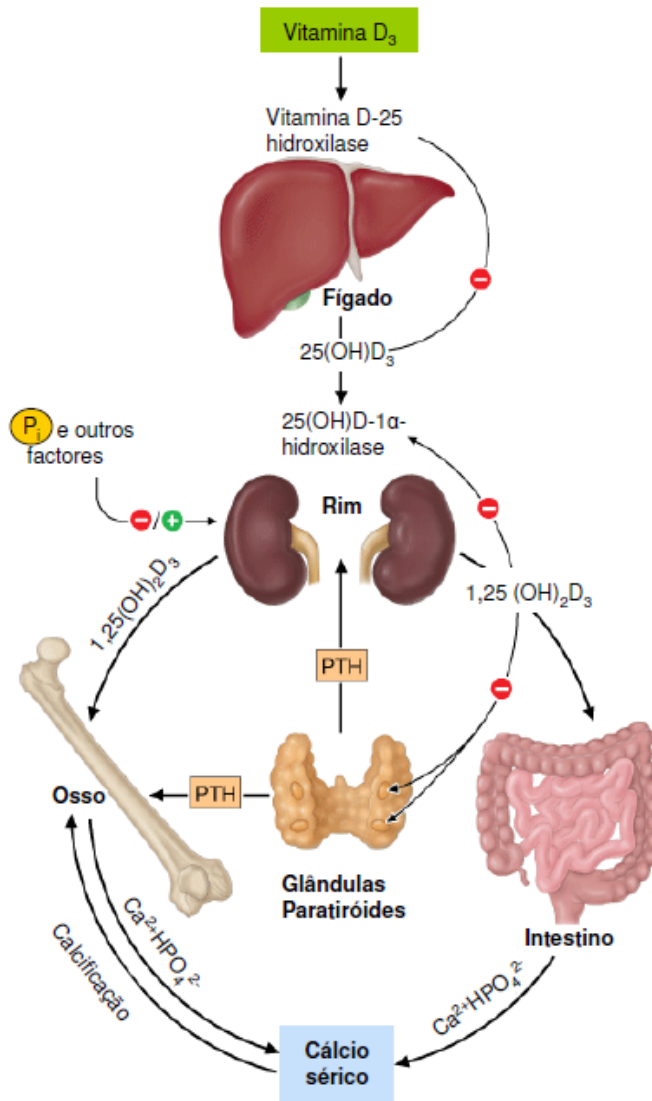


Figura 8 - Representação esquemática da regulação hormonal do metabolismo do cálcio e fosfato.

A redução nos níveis séricos do cálcio para valores inferiores a 8.8 mg/dl induz aumento proporcional na secreção da hormona paratiróide (PTH), ocorrendo mobilização do cálcio a partir do osso. Por outro lado, a PTH promove a síntese de 1,25(OH)₂D a nível dos rins, que por sua vez estimula a mobilização do cálcio a partir do osso e do intestino. A PTH é regulada pelo cálcio através de um mecanismo de “feedback” negativo (Adaptado de Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

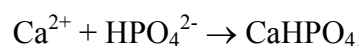
4.2.5.1 Hiperfosfatémia

A hiperfosfatémia é geralmente definida quando a concentração de fosfato sérica é superior ou igual a 2.1 mmol/L (≥ 2.1 mmol/L) em crianças e a 1.45 mmol/L em adultos (≥ 1.45 mmol/L) (Tosi, Barosi *et al.* 2008).

Os níveis de fosfato nas células malignas podem ser até quatro vezes superiores aos encontrados nas células linfóides maduras normais. Assim, a rápida libertação destas reservas pode levar à hiperfosfatémia, que habitualmente se desenvolve entre 24 a 48 horas após o início da quimioterapia (Cairo and Bishop 2004; Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Coiffier, Altman *et al.* 2008). Complementarmente, a destruição aguda das células tumorais durante a quimioterapia impossibilita, a rápida reutilização do fosfato pelas células tumorais que vão proliferando *de novo* (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). Por outro lado, na presença de acidose metabólica, ocorre movimento do fosfato intracelular para o meio extracelular, contribuindo também para a hiperfosfatémia (Pui, Ribeiro *et al.* 2006).

Inicialmente, o rim responde aumentando a excreção urinária de fosfato (HPO_4^{2-}) e diminuindo a sua reabsorção tubular. Porém, quando ocorre uma grande libertação de fosfato, os mecanismos de transporte tubular podem ficar saturados, excedendo o limiar de excreção do fosfato, com conseqüente aumento dos níveis séricos desse composto aniónico (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Coiffier, Altman *et al.* 2008; Darmon, Malak *et al.* 2008).

Além disso, pode ocorrer precipitação de sais de fosfato de cálcio (CaHPO_4) que se formam a partir da seguinte reacção:



O produto máximo das concentrações molares destes iões que podem existir em solução sem que ocorra precipitação, define o produto da solubilidade destes iões. Alguns estudos *in vitro* indicam que no caso do Ca^{2+} e HPO_4^{2-} , o produto molar de solubilidade máximo será de aproximadamente $2,4$ a $2,5 \times 10^{-6}$ mol por litro (Hebert, Lemann *et al.* 1966). Deste modo, o

aumento da concentração de fosfato pode resultar na precipitação dos cristais de fosfato de cálcio, com conseqüente nefrocalcinose, obstrução urinária e depósito em vários tecidos (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Coiffier, Altman *et al.* 2008; Darmon, Malak *et al.* 2008).

Além do referido, a IRA causada pelo ácido úrico ou outras complicações da SLT, pode exacerbar o desenvolvimento da hiperfosfatemia. Quando a razão fósforo/cálcio excede o valor de 70, o risco de ocorrer precipitação de fosfato de cálcio nos túbulos renais aumenta, o que pode desencadear ou exacerbar a insuficiência renal, desenvolvendo-se um “ciclo vicioso”. Adicionalmente, a precipitação do cálcio pode conduzir à hipocalcemia secundária, que pode ser sintomática ou assintomática (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

Deste modo, as conseqüências clínicas da hiperfosfatemia aguda/severa devem-se principalmente à extensa formação de precipitados de fosfato de cálcio e à hipocalcemia secundária (Fauci, Braunwald *et al.* 2008). Nos casos graves, a hiperfosfatemia pode originar um quadro clínico de náuseas, vômitos, diarreia, letargia ou convulsões (Coiffier, Altman *et al.* 2008). Além do referido, pode ainda ocorrer nefrocalcinose associada a insuficiência renal, hipercaliemia, hiperuricemia e acidose metabólica, e ainda, calcificações pulmonares ou cardíacas, podendo as últimas associar-se ao desenvolvimento de bloqueio cardíaco agudo. A gravidade destas complicações depende da elevação dos níveis séricos de fosfato, que no caso da SLT podem alcançar concentrações muito elevadas, até 7 mmol/L (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

4.2.5.2 Hipocalcemia

Como referido, a hipocalcemia associada à SLT é uma anomalia metabólica que ocorre em associação com a hiperfosfatemia e precipitação tecidual do fosfato de cálcio (Cairo and Bishop 2004). Considera-se hipocalcemia quando a concentração de cálcio sérico é inferior ou

igual a 1.75 mmol/L (≤ 1.75 mmol/L) ou o valor de cálcio ionizado é inferior ao normal (Cairo and Bishop 2004).

Nos casos de hiperfosfatémia grave, apesar de ocorrer uma diminuição compensatória nos níveis séricos de cálcio, o produto cálcio-fósforo pode exceder os 80 (mg/dl)², resultando na precipitação do fosfato de cálcio nos tecidos (Pui, Ribeiro *et al.* 2006).

Atendendo ao facto de o fosfato de cálcio ser menos solúvel a pH alcalino, é importante referir que a administração de bicarbonato para alcalinização da urina aumenta a probabilidade de precipitação deste sal (Pui, Ribeiro *et al.* 2006).

Alguns factores podem contribuir para a hipocalcémia em doentes submetidos a terapêutica anti-cancerígena, entre os quais, a diminuição da produção de 1,25-dihidroxicolecalciferol pelos rins e dos níveis de PTH, com consequente diminuição da mobilização do cálcio a partir dos ossos (Pui, Ribeiro *et al.* 2006).

Apesar da hipocalcémia ser raramente sintomática, no caso de ser moderada ou grave pode encontrar-se associada a complicações musculares, cardiovasculares e/ou neurológicas.

As manifestações musculares incluem câibras e espasmos musculares, parestesias (normalmente dos dedos das mãos e dos pés, e região peri-oral) e tetania. Das anomalias cardíacas salientam-se as arritmias ventriculares, o bloqueio cardíaco e a hipotensão. As complicações neurológicas são essencialmente, confusão, delírio, alucinações e convulsões. No entanto, as complicações neurológicas e/ou cardíacas podem ser responsáveis por um quadro clínico mais devastador que inclui, bradicardia, insuficiência cardíaca, coma e, em última instância, morte do doente. Na hipocalcémia severa, para além das convulsões, também pode ocorrer espasmo carpo-pedal, broncospasmo e laringospasmo e, prolongamento do intervalo QT (Cairo and Bishop 2004; Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

No exame objectivo é comum encontrar-se o sinal de Chvostek (Figura 9-A), ou seja, a presença de espasmos dos músculos faciais, sobretudo na região peri-oral, em resposta à

percussão do nervo facial na região imediatamente anterior da orelha. Contudo, este sinal encontra-se também presente em aproximadamente 10% dos indivíduos normais.

Além do sinal de Chvostek, na Figura 9-B está representado o sinal de Trousseau, ou seja, a presença de espasmo cárpico. Este pode ser detectado após aplicação de uma pressão sanguínea na artéria braquial de cerca de 20 mmHg acima da pressão sanguínea sistólica do doente, por três minutos consecutivos. O espasmo cárpico é positivo se ocorrer flexão do pulso e articulações metacarpo-falangicas, extensão das interfalanges distais e articulações interfalangicas proximais e adução do polegar e dedos. O sinal pode ser positivo antes da manifestação de hiperreflexia ou tetania, isto é, antes da ocorrência de manifestações graves de hipocalcemia, contudo, trata-se de um sinal menos sensível que o sinal de Chvostek (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).



A



B

Figura 9 – Sinal de Chvostek e de Trousseau.

Em A está representado o Sinal de Chvostek, caracterizado por espasmos dos músculos peri-orais após percussão do nervo facial na região do zigomático. Em B pode-se observar o Sinal de Trousseau ou seja a presença de espasmo cárpico com flexão do pulso e articulações metacarpo-falangicas, extensão das interfalanges distais e articulações interfalangicas proximais, e adução do polegar e dedos (Adaptado de sistemanervoso.com).

4.2.6 Acidose Láctica

A acidose láctica é extremamente rara em doentes com cancro. Contudo, pode surgir num contexto de SLT associada a neoplasias com um índice proliferativo extremamente elevado, tais como, Linfoma de Burkitt e Leucemia Linfoblástica Aguda.

As manifestações clínicas de acidose láctica estão normalmente associadas e correlacionadas com a gravidade da SLT (Tiefenthaler, Amberger *et al.* 2001; Hall, Schmidt *et al.* 2005; Darmon, Malak *et al.* 2008) e incluem, taquipneia, taquicardia, alterações do estado mental e hepatomegália (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

A ocorrência de acidose pode ser explicada por diversos mecanismos fisiopatológicos. Por um lado, a hipóxia das células tumorais leva ao metabolismo celular anaeróbio que origina lactato. Por outro lado, a lesão hepática provocada pela neoplasia, parece reduzir a capacidade de metabolização do lactato que é produzido (Hall, Schmidt *et al.* 2005).

O aumento do metabolismo anaeróbio pode ainda resultar do impacto que a quimioterapia tem nas mitocôndrias e do papel central que estes organelos representam na morte celular por apoptose (Figura 10) (Taylor, Cullen *et al.* 2008).

A apoptose é um mecanismo de morte celular programada que mantém a homeostasia dos tecidos através da eliminação de células danificadas/alteradas, e, desta forma, mantém o equilíbrio entre proliferação e morte celular. Os principais efectores deste tipo de morte são as caspases, que podem ser activadas por vários mecanismos, nomeadamente como resposta das células a (1) estímulos extrínsecos/do espaço extra celular, (2) a estímulos intrínsecos, em particular o stresse ou a lesão celular e, ainda, como resultado da actuação do (3) sistema imune (Figura 10) (Taylor, Cullen *et al.* 2008). Pelo menos duas vias de sinalização celular podem ser activadas por estes mecanismos, a via extrínseca ou membranar e a via intrínseca ou mitocondrial.

Na via extrínseca, a activação das caspases envolve a ligação de “death ligands” extra celulares, como por exemplo, FasL ou FNT- α (factor de necrose tumoral- α) a receptores transmembranares. A ligação dos ligandos aos receptores induz o recrutamento de proteínas adaptadoras, tais como a FADD (“Fas-associated death domain protein”), que por sua vez, recrutam diversas proteínas, como a pró-caspase-8, promovendo o auto processamento e activação dessas proteínas. A caspase 8 uma vez activada, activa uma cascata de caspases (caspases 3 e 7) que culmina com a proteólise de substratos e a subsequente morte celular. Nalgumas situações a via extrínseca pode “comunicar” com a via intrínseca através da proteólise da proteína BID (“BH3-interacting domain death agonist”) mediada pela caspase-8. A BID truncada, pode promover a libertação de citocromo c mitocondrial e de APAF1 (~7 moléculas de APAF1, “apoptotic protease-activating factor-1”), que se ligam a um número idêntico de homodímeros de caspase-9, com consequente formação do apoptossoma e activação de caspase 3 (Taylor, Cullen *et al.* 2008).

Na via intrínseca, diversos estímulos que podem provocar stresse celular, tipicamente activam um ou mais membros da família de proteínas “BH3-only”, em particular da família de proteínas BCL-2 (“B-cell leukemia and lymphoma-2”). A activação destas proteínas acima de um certo limiar, resulta na sobreposição do efeito inibitório anti-apoptótico desta família de proteínas, promovendo a formação de oligómeros BAK-BAX e BAX-BAX nas membranas exteriores da mitocôndria com função pró-apoptótica. Estes oligómeros permitem o fluxo de proteínas pró-apoptóticas mitocondriais para o citosol, como o citocromo c. A libertação de caspase 9 para o citosol resulta na formação do apoptossoma e na subsequente activação de caspase-3, que por sua vez, leva à activação de nucleases e morte celular por apoptose, como mencionado (Taylor, Cullen *et al.* 2008).

A activação da apoptose pelas células do sistema imune envolve a libertação de Granzima B a partir de grânulos especializados nos LTc (Linfocitos T citotóxicos) ou nas

Concluindo, o tratamento de células neoplásicas com fármacos anti-cancerígenos pode resultar na perda do potencial da membrana mitocondrial, inibindo deste modo o metabolismo aeróbio. Esta hipótese é suportada por um estudo *in vitro*, que demonstrou aumento da produção de lactato após quimioterapia (Tiefenthaler, Amberger *et al.* 2001). Neste estudo, os autores induziram apoptose celular com glicocorticóides numa linha celular de leucemia linfoblástica aguda humana, as células CCRF-CEM. Estes autores observaram uma variação bifásica na produção de lactato: inicialmente as células apresentavam redução da produção de lactato, e, no momento imediatamente anterior à perda da função mitocondrial, passaram a evidenciar aumento considerável da produção deste composto. Neste estudo, tentou-se também demonstrar que os efeitos observados são consequência da perda de função da mitocôndria. Para comprovar este mecanismo, os autores promoveram nas células a expressão da proteína anti-apoptótica BCL-2 e verificaram que esta teve um efeito protector. De facto, na presença desta proteína, as células resistiam mais tempo à apoptose e o aumento do lactato surgia mais tarde, relativamente às que não apresentavam sobreexpressão de BCL-2. Os autores concluíram então que o aumento na produção de lactato era uma consequência da perda de função da mitocôndria (Tiefenthaler, Amberger *et al.* 2001).

Na presença de um doente com uma neoplasia, deve-se suspeitar de acidose láctica, quando o doente tem acidose com hiato aniónico (HA) superior ao normal (Figura 11) na ausência de história de toxicidade medicamentosa ou outra, ou evidência clínica ou laboratorial de cetoacidose diabética ou urémica. Estes doentes apresentam geralmente níveis elevados de desidrogenase láctica (LDH) sérica, indicando um elevado “turnover” das células neoplásicas.

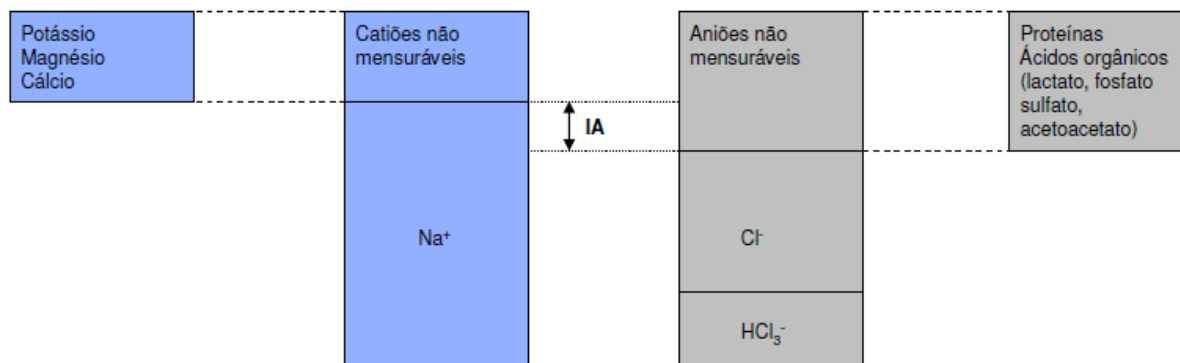


Figura 11 - Representação do Hiato Aniônico.

O Hiato aniônico (HA) representa os aniões não mensuráveis do plasma. É calculado pela diferença das concentrações dos cátions e dos aniões mais abundantes, ou seja, pela diferença entre a concentração do sódio e a soma das concentrações de cloro e bicarbonato [$HA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$]. O valor normal é de 10 a 12 mmol/L. O aumento do HA ocorre quase sempre devido ao aumento dos aniões não mensuráveis, que incluem: proteínas aniônicas, fosfato, sulfato, e ácidos orgânicos como o lactato e o acetoacetato (Adaptado de (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

5 Diagnóstico/Vigilância

A monitorização clínica e laboratorial cuidadosa permite prevenir a ocorrência das manifestações graves da SLT (Ikeda, Sakamoto *et al.* 2008). Assim, antes de se iniciar a terapêutica anti-neoplásica deve-se fazer, entre outras, as seguintes avaliações: clearance da creatinina (ou TFG estimada), determinação dos níveis séricos de LDH e realização de uma ecografia renal em todos os doentes de elevado risco (Tosi, Barosi *et al.* 2008).

As manifestações cardíacas devem ser avaliadas através da monitorização cardíaca contínua durante o tratamento e pela realização do electrocardiograma (ECG) de 12 derivações. As determinações do peso diário e das suas variações, assim como, a verificação regular dos sinais vitais e a medição frequente dos líquidos ingeridos e do débito urinário,

permitem um seguimento adequado da função renal nestes doentes (Ikeda, Sakamoto *et al.* 2008).

Além do referido, nos doentes com evidências de SLT ou em elevado risco de a desenvolverem, deve-se realizar medições frequentes da ureia, creatinina, ácido úrico, potássio, cálcio e fósforo (Ikeda, Sakamoto *et al.* 2008).

6 Tratamento

A chave para a prevenção e tratamento adequados na SLT são, além do reconhecimento dos factores de risco referidos no item 4, a monitorização apertada dos doentes de elevado risco (Tabela 5), e a intervenção adequada e rápida (Coiffier, Altman *et al.* 2008; Ikeda, Sakamoto *et al.* 2008; Sirelkhatim, Sejnova *et al.* 2008).

Os doentes com evidências de poderem desenvolver SLT aguda, devem iniciar imediatamente o tratamento para esta síndrome. Idealmente, deve-se fazer a correcção de todos os parâmetros laboratoriais da SLT antes do início da quimioterapia. Porém, nem sempre é possível, dado que o tratamento da neoplasia pode ter que ser iniciado imediatamente (Ikeda, Sakamoto *et al.* 2008; Sirelkhatim, Sejnova *et al.* 2008).

O tratamento da SLT deve abranger três objectivos principais: hidratação, tratamento das anomalias metabólicas e de substituição renal (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

Tabela 5 – Caracterização dos doentes com elevado risco para desenvolverem SLT

Os doentes apresentam pelo menos um dos seguintes factores relacionados com...	
... o doente	Comorbilidades associadas: <ul style="list-style-type: none">• Desidratação• Hiponatrémia (limitada a neoplasias sólidas)• Lesão renal pré-existente (incluindo infiltração renal pelas neoplasias hematológicas que induzem uma redução na função renal)• Uropatia obstructiva• Hiperuricémia (ácido úrico > 8 mg/dl em crianças e > 10 mg/dl em adultos)
... a doença	Neoplasias com resposta elevada e rápida à terapêutica anti-neoplásica: <ul style="list-style-type: none">• Neoplasia volumosa (especialmente em doentes com neoplasia de pequenas células do pulmão volumosa ou com metástases hepáticas massivas concomitantes)• Neoplasia de células germinativas metastizada (gonadal ou extragonadal)• Linfomas de elevado grau (exemplos, Linfoma de Burkitt e linfoma não-Hodgkin linfoblástico de células T)• Leucemia linfoblástica aguda em adultos• Leucemia linfoblástica aguda de células T avançada, em doentes em idade pediátrica• Elevação dos níveis séricos de LDH (> 2 vezes o limite superior do normal)
... a terapêutica	Poli-quimioterapia intensiva, incluindo: <ul style="list-style-type: none">• Cisplatina• Arabinoside citosina• Etoposide• Metotrexato

(Adaptado de (Tosi, Barosi *et al.* 2008)

6.1 Hidratação

A hidratação deve começar dois dias antes do início da quimioterapia, e continuar por 2-3 dias após o término da mesma. Para o efeito deve-se administrar ao doente, por via endovenosa, uma solução salina isotónica. Deste modo, ao diminuir, por diluição do meio extracelular, as concentrações séricas de ácido úrico, fosfato e potássio, com aumento do volume intravascular, é possível corrigir os distúrbios electrolíticos. Nos doentes em risco de desenvolverem a SLT, recomenda-se a administração “agressiva” desta solução, com excepção daqueles que se encontram em risco de sobrecarga de volume (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Ikeda, Sakamoto *et al.* 2008).

A hidratação vigorosa (4-5L por dia ou 3L/m²/dia) permite aumentar o fluxo sanguíneo a nível renal, a taxa de filtração glomerular e o volume total de urina, diminuindo a probabilidade de ocorrer precipitação do ácido úrico e do fosfato de cálcio, dado que se diminui a concentração desses solutos no nefrónio distal e na microcirculação medular (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Ikeda, Sakamoto *et al.* 2008).

Para manter o débito urinário de pelo menos 100 ml/hora (3 ml/kg/hora no caso de crianças com menos de 10 kg de peso corporal) pode-se administrar diuréticos da ansa (ou manitol), desde que os doentes não apresentem uropatia obstrutiva ou hipovolémia concomitantes (Tosi, Barosi *et al.* 2008). Todavia, o uso de diuréticos levanta várias questões: 1) são pouco eficazes; 2) se existe oligúria é porque estamos perante uma insuficiência renal aguda e, neste caso, o uso de diuréticos está apenas a protelar a instituição da terapêutica de substituição renal; 3) a inocuidade dos diuréticos na lesão renal aguda ainda não foi demonstrada (Darmon, Malak *et al.* 2008).

6.2 Tratamento das anomalias metabólicas

Actualmente existem várias estratégias para a prevenção e tratamento das principais anomalias metabólicas da SLT, incluindo as alterações hidroelectrolíticas, o que permitiu diminuir a sua incidência e gravidade (Tabela 6).

Tabela 6 - Terapêutica das anomalias metabólicas e distúrbios electrolíticos na SLT

Hiperuricémia		Tratamento dos Distúrbios Electrolíticos
Hidratação vigorosa		<ul style="list-style-type: none"> Com solução salina isotónica por via endovenosa. Diuréticos para manter débito urinário de pelo menos 100 ml/hora é discutível (ver texto). Início do tratamento: 2 dias antes até 2-3 dias após o término de cada sessão de quimioterapia
Alopurinol		<ul style="list-style-type: none"> Início da terapêutica profilática: 1-2 dias antes da QT de indução até 3-7 dias depois. Doentes em risco intermédio: 12-24 horas antes da QT de indução até normalização dos níveis de ácido úrico e valores laboratoriais considerados de baixo risco na SLT. Dose recomendada: Adultos = Crianças <ul style="list-style-type: none"> Via oral: 50-100 mg/m² 8/8 horas (dose máxima, 300 mg/m²/dia) ou 10 mg/kg/dia 8/8 horas (dose máxima, 800 mg/dia); Via e.v.: 200-400 mg/m²/dia em 1-3 doses (até um máximo de 600 mg/dia).
Rasburicase		<ul style="list-style-type: none"> A duração média do tratamento é de 2 dias (podendo variar de 1 até 7 dias) e a dose difere de acordo com os níveis séricos de ácido úrico <ul style="list-style-type: none"> Risco elevado (≥ 8 mg/dl); 0,20 mg/kg Risco intermédio (>4 e <8 mg/dl); 0,15 mg/kg Risco baixo (<4 mg/dl); 0,10 mg/kg (doses de 0,05 mg/kg tiveram sucesso em grupos de doentes em pelo menos um estudo clínico). A duração do tratamento depende da avaliação clínica e não do nível sérico de ácido úrico
<hr/>		
Hipercalemiemia		
Moderada e assintomática (≥ 6.0 mmol/L)		<ul style="list-style-type: none"> Evitar ingestão/administração de K⁺ oral e e.v. Monitorização do ritmo cardíaco + ECG Poliestirenosulfonato de sódio
Severa (> 7.0 mmol/L) e/ou sintomática		<ul style="list-style-type: none"> Igual ao anterior, mais: <ul style="list-style-type: none"> Gluconato de cálcio a 10%, ou seja, 10 ml EV em 2-3 minutos para arritmias ameaçadoras à vida Insulina simples 10 – 25 U EV + Glicose (25-50g) Solução isotónica de bicarbonato de sódio (1-2 mEq/kg ev) Diálise
<hr/>		
Hiperfosfatemia		
Moderada*		<ul style="list-style-type: none"> Evitar a administração de fosfato Quelantes do fosfato: Hidróxido de Alumínio (50-150 mg/kg/dia por via oral ou por sonda nasogástrica); Gluconato de cálcio (em doentes com hipocalcemia).
Grave		<ul style="list-style-type: none"> Diálise; Hemodiálise arterial-venosa contínua; Hemofiltração veno-venosa contínua; Hemodiálise arterial-venosa contínua; Hemodiálise veno-venosa contínua.
<hr/>		
Hipocalcemia**		
Assintomática		<ul style="list-style-type: none"> Sem necessidade de terapêutica
Sintomática		<ul style="list-style-type: none"> Gluconato de cálcio 50-100 mg/kg ev administrado lentamente e com monitorização por ECG.

* $\geq 2,1$ mmol/L em crianças e ≥ 1.45 mmol/L em adultos; ** ≤ 1.75 mmol/L; K⁺ – Potássio; ev – endovenoso. (Adaptado de (Coiffier, Altman *et al.* 2008; Fauci, Braunwald *et al.* 2008))

6.2.1 Tratamento da Hiperuricémia

O tratamento e prevenção dos doentes com hiperuricémia dependem da estratificação do risco. O melhor tratamento da hiperuricémia relacionada com a SLT é a sua prevenção. Nos doentes que apresentam baixo risco de desenvolverem SLT, a prevenção consiste na monitorização e observação clínica. Todos os doentes que apresentam risco médio a elevado, e aqueles com o diagnóstico definido de SLT, devem fazer hidratação vigorosa.

Nos doentes de risco intermédio, para além da hidratação adequada, administra-se um inibidor da xantina oxidase, o alopurinol. No tratamento inicial dos doentes pediátricos deve-se considerar a rasburicase.

Caso se desenvolva hiperuricémia, apesar do tratamento profilático adequado com alopurinol, então, deve-se iniciar de imediato o tratamento com rasburicase.

Nos doentes de elevado risco, procede-se à hidratação adequada e desde o início administra-se rasburicase (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

Em suma, o tratamento e prevenção da hiperuricémia consistem, por um lado, na inibição da formação do ácido úrico e, por outro, no aumento da sua excreção renal, como representado na Figura 12 (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). A formação de ácido úrico pode ser inibida pela utilização de alopurinol, um inibidor competitivo da xantina oxidase, enquanto que a eliminação renal de ácido úrico pode ser facilitada pela rasburicase, uma enzima recombinante da urato oxidase, e/ou pela alcalinização da urina (Figura 12).

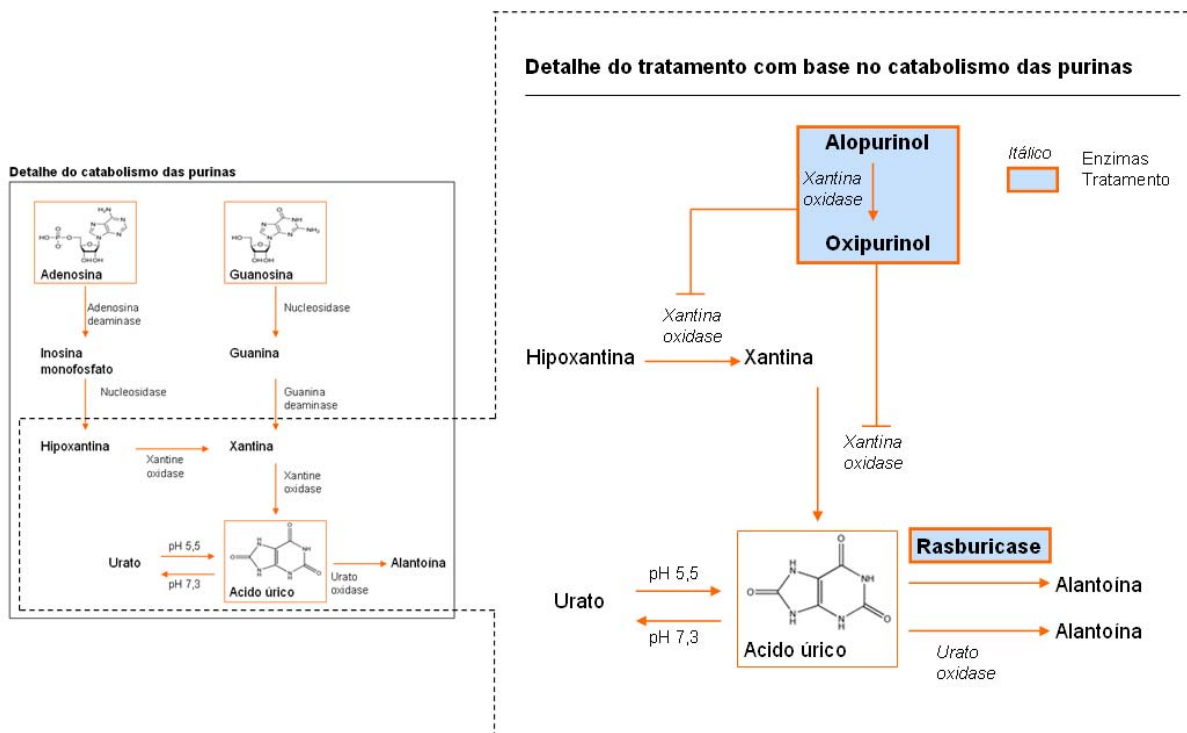
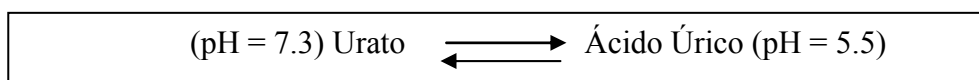


Figura 12 – Tratamento da Hiperuricémia.

A figura representa os mecanismos de acção dos fármacos que impedem a formação e/ou favorecem a eliminação de ácido úrico, o alopurinol e a rasburicase, respectivamente. O alopurinol é um análogo da hipoxantina e um inibidor competitivo da xantina oxidase, inibindo a síntese de ácido úrico. A rasburicase é uma enzima recombinante da enzima urato oxidase que converte o ácido úrico a alantoina, um composto que é 5 a 10 vezes mais solúvel na urina que o ácido úrico. A figura mostra ainda a conversão de ácido úrico num composto mais solúvel, o urato, por alcalinização da urina (Adaptado de (Davidson, Thakkar *et al.* 2004)).

(i) Alcalinização da urina

A alcalinização da urina aumenta a solubilidade do ácido úrico, ao favorecer a formação de uratos na urina, segundo a seguinte equação química:



A pH fisiológico, mais de 98 % do ácido úrico encontra-se na sua forma ionizada, ou seja, na forma de urato. Assim, é de esperar que a alcalinização da urina ($pH_{\text{urinário}} > 7.0$),

auente a solubilidade urinária do ácido úrico. Para se conseguir a alcalinização da urina, administra-se aos doentes bicarbonato de sódio isotónico numa solução salina a 0,45% mais dextrose a 5%, num débito de 150-300 ml/hora (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). Todavia, existem alguns pontos controversos que põem em causa a eficiência e a necessidade deste tratamento. Primeiro, existem actualmente terapêuticas de acção mais rápida (como por exemplo, a urato-oxidase recombinante) na redução do risco de nefropatia; segundo, a alcalinização da urina pode induzir a precipitação do fosfato e do cálcio e reduzir a solubilidade da xantina, com conseqüente agravamento da insuficiência renal; terceiro, o principal mecanismo de protecção da nefropatia aguda causada pelo ácido úrico é a manutenção de um elevado fluxo de líquido a nível tubular, enquanto que a alcalinização da urina desempenha um papel secundário para atingir este objectivo (Darmon, Malak *et al.* 2008; Tosi, Barosi *et al.* 2008). Assim sendo, alguns autores consideram este tratamento pouco eficiente, potencialmente lesivo e, como tal, não deve ser usado rotineiramente.

(ii) Alopurinol

O alopurinol é um análogo da hipoxantina e um inibidor competitivo da xantina oxidase, a enzima hepática responsável pela formação da hipoxantina e da xantina (Figura 12). Assim, ao bloquear a actividade da xantina oxidase, diminui o risco de ocorrer precipitação do ácido úrico nos rins (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Tosi, Barosi *et al.* 2008).

O alopurinol apresenta uma semi-vida de 60 a 180 minutos e o seu metabolito activo, o oxipurinol, que também é um inibidor efectivo da xantina oxidase, permanece activo por 18 a 30 horas. A redução dos níveis de urato na urina, observa-se após 2 a 3 dias de tratamento com alopurinol (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

Devido ao facto do alopurinol e os seus metabolitos serem excretados unicamente por via renal, este composto deve ser administrado cuidadosamente e numa dosagem reduzida (em cerca de 50%) em doentes que apresentam insuficiência renal (Davidson, Thakkar *et al.*

2004; Pui, Ribeiro *et al.* 2006; Coiffier, Altman *et al.* 2008; Tosi, Barosi *et al.* 2008). No entanto, tal como acontece em indivíduos com gota e insuficiência renal crónica concomitante, é muito provável que os doentes com SLT e insuficiência renal, necessitem de concentrações plasmáticas elevadas de oxipurinol para atingir o objectivo terapêutico pretendido (Tosi, Barosi *et al.* 2008). Por outro lado, o alopurinol aumenta os níveis séricos e urinários da xantina ao inibir a síntese do ácido úrico. Uma vez que o pKa da xantina é de 7,4 e o pKa do ácido úrico ronda os 5,5, a xantina é menos solúvel na urina que o ácido úrico. Assim, apesar de ser uma complicação muito rara, o tratamento com alopurinol pode originar a precipitação da xantina nos túbulos renais e consequentemente, uropatia obstrutiva aguda, mesmo em doentes sem insuficiência renal prévia (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Coiffier, Altman *et al.* 2008).

O alopurinol também diminui a degradação de outras purinas, nomeadamente da 6-mercaptopurina, um fármaco utilizado no tratamento de manutenção das leucemias agudas. Deste modo, recomenda-se a redução da dose da 6-mercaptopurina e/ou azatioprina (utilizada em doentes transplantados e no tratamento de diversas doenças autoimunes, metabolizada em mercaptopurina) de 50% para 70% quando estes agentes são administrados concomitantemente com o alopurinol (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

Os principais efeitos adversos do alopurinol são o rash cutâneo, o prurido, a nefropatia, a diarreia e a cefaleia. Estas reacções levam à necessidade de descontinuação da terapêutica em cerca de 5% dos doentes. Um efeito secundário grave, mas felizmente raro, resulta da hipersensibilidade ao fármaco e caracteriza-se por febre elevada, envolvimento da medula óssea, toxicidade hepática e renal, vasculite sistémica e dermatite esfoliativa. Esta síndrome ocorre sobretudo em doentes em que o alopurinol foi interrompido por rash cutâneo e que são de novo tratados com este fármaco (Cammalleri and Malaguarnera 2007).

Assim, as principais contra-indicações ao uso deste medicamento são o conhecimento de alergia prévia ao alopurinol ou o desenvolvimento de uma reacção de hipersensibilidade grave durante o tratamento com este fármaco (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

As “guidelines” para administração de alopurinol recomendam as mesmas doses e vias de administração para adultos e crianças. A dose recomendada por via oral é de 10 mg/kg/dia administrada de 8 em 8 horas (até um máximo de 800 mg/dia). Nos doentes que apresentam contra-indicações ou que estão impossibilitados de utilizar a via oral, o alopurinol é administrado por via endovenosa, na dose de 200-400 mg/m²/dia (até um máximo de 600 mg/dia) (Coiffier, Altman *et al.* 2008). O início da terapêutica com alopurinol deve ser efectuado 1 a 2 dias antes da indução da quimioterapia (QT) e mantido durante 3 a 7 dias, de acordo com o risco persistente de desenvolvimento da SLT. Em doentes com risco intermédio, a terapêutica deve ser iniciada no máximo 12 a 24 horas antes do início da QT de indução e o tratamento deve ser continuado até que ocorra normalização dos níveis de ácido úrico, e que a “carga” tumoral, a contagem de leucócitos e outros valores laboratoriais tenham regressado a valores considerados de baixo risco de SLT (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

Como referido anteriormente, a alopurinol apenas previne a formação do ácido úrico, não interferindo com os níveis de ácido úrico formados previamente. Por este facto, o alopurinol actua de forma um pouco lenta, sendo necessário vários dias até que ocorra decréscimo nos níveis de ácido úrico, obtendo-se o efeito máximo no espaço de 14 dias (Cammalleri and Malaguarnera 2007; Coiffier, Altman *et al.* 2008). Assim, para doentes com hiperuricémia pré-existente ($\geq 450 \mu\text{mol/L}$ ou 7,5 mg/dl), o tratamento com um fármaco que facilite a eliminação de ácido úrico em excesso é preferível (Coiffier, Altman *et al.* 2008). A rasburicase, de que falaremos de seguida, é o fármaco de eleição para esta finalidade pois converte o ácido úrico numa forma mais solúvel e, como tal, mais facilmente excretada na urina (Figura 12).

(iii) Rasburicase

A rasburicase é uma enzima recombinante da enzima urato oxidase que converte o ácido úrico a alantoína, um composto 5 a 10 vezes mais solúvel na urina (Tosi, Barosi *et al.* 2008). A urato oxidase existe na maioria das espécies, com excepção dos primatas superiores, devido a uma mutação *nonsense* que é responsável pela síntese de uma proteína instável ou não funcional (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

Em 1975, na Europa, começou a ser utilizada a primeira urato oxidase de origem não recombinante na prevenção da SLT. Contudo, o seu uso foi limitado devido à elevada incidência de anafilaxia, entretanto ultrapassada com o uso concomitante de polietileno de glicol, que permitiu a redução desse risco.

Posteriormente surgiu a rasburicase, uma forma recombinante da urato oxidase, desenvolvida a partir de um fragmento complementar de ADN (“complementary DNA fragment”) do *Aspergillus flavus* no *Saccharomyces cerevisiae*. Um estudo efectuado com ambas as urato oxidases, revelou que o risco de reacção de hipersensibilidade (nomeadamente de broncospasmo e hipoxémia) foi consideravelmente inferior com a rasburicase do que com a urato oxidase não recombinante. De facto, a rasburicase, para além de ser um fármaco eficiente, é muito bem tolerada, não necessitando de ajuste da dose na presença de diminuição da clearance da creatinina, uma vez que a sua excreção não depende da função renal. Além disso, a toxicidade da alantoína é muito reduzida, sendo este metabolito facilmente excretado mesmo na presença de lesão renal (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Cammalleri and Malaguarnera 2007). Uma vez que a metabolização da rasburicase ocorre essencialmente por hidrólise da ligação peptídica, e como o fígado não está envolvido no metabolismo deste composto, o citocromo P450 não sofre alterações (Cammalleri and Malaguarnera 2007). Estes factos tornam a utilização da rasburicase bastante segura nos doentes com SLT. Por outro lado, a rasburicase é muito eficaz na redução do risco de lesão renal durante a quimioterapia,

uma vez que permite dissolver os cristais de ácido úrico e melhorar a função renal, possibilitando a continuação da quimioterapia nestes doentes (Cammalleri and Malaguarnera 2007).

O principal cuidado a ter com esta terapêutica prende-se com os doentes que apresentam deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), uma doença recessiva que afecta quase exclusivamente o sexo masculino. O problema reside no facto destes doentes terem incapacidade de metabolizar o peróxido de hidrogénio produzido durante a formação da alantoína, o que pode contribuir para o desenvolvimento de anemia hemolítica (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

A G6PD é uma enzima chave na via das pentoses fosfato, onde se produz NADPH, um composto com potencial redutor crucial para a protecção das células contra o stresse oxidativo. Nesta via, a glicose-6-fosfato é convertida a 6 fosfogluconato ao mesmo tempo que o NADP⁺ é reduzido a NADPH, um nucleótido importante no metabolismo oxidativo.

Como resultado deste metabolismo oxidativo, e por redução incompleta do oxigénio a água na cadeia respiratória mitocondrial, formam-se espécies reactivas de oxigénio como o anião superóxido (O_2^-). Este último, por acção da superóxido dismutase, uma enzima anti-oxidante, é convertido em peróxido de hidrogénio (H_2O_2). O H_2O_2 pode ser convertido em radical hidroxilo, altamente lesivo para as células, se não for inactivado pela peroxidase do glutatião, uma enzima anti-oxidante dependente de glutatião reduzido (GSH). Por sua vez, o GSH para se manter no estado reduzido necessita de NADPH produzido na via das pentoses, como representado no esquema seguinte:

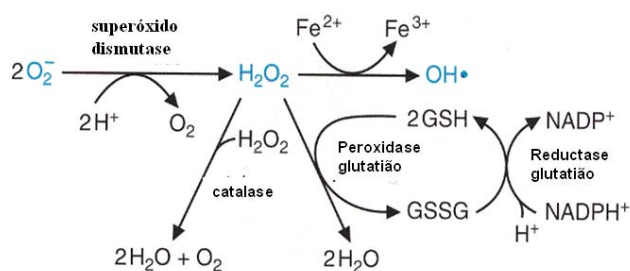


Figura 13 – Metabolismo oxidativo

(Adaptado de (Ribeiro 2002))

Assim, compreende-se que nos doentes com deficiência de G6PD, e portanto de NADPH, a metabolização do peróxido de hidrogênio esteja comprometida. Tal facto pode contribuir para a hemólise, quer desencadeada por infecções (por prejuízo da função bactericida dos fagócitos) quer devido a fármacos com propriedades oxidativas, tais como a rasburicase (Rosa-Borges, Sampaio *et al.* 2001; Sánchez, Núñez *et al.* 2003).

Deste modo, nos doentes que vão ser submetidos a tratamento com rasburicase deve-se proceder ao rastreio da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, e investigar a existência de anemia hemolítica prévia induzida por drogas. Além disso, é importante saber a origem étnica dos doentes e efectuar algumas análises laboratoriais, entre as quais, o hemograma e a contagem de reticulócitos. Contudo, o teste definitivo obtém-se a partir da avaliação da atividade da NADPH oxidase dos leucócitos (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

Foram documentadas algumas reacções adversas raras associadas à terapêutica com rasburicase, como náuseas e vómitos (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). Reacções adversas potencialmente graves, tais como, anafilaxia, rash, neutropenia (associada ou não a febre), sépsis e dificuldade respiratória, são também raras (Tabela 7). A experiência deste fármaco em doentes com história de asma ou alergia atópica significativa é limitado, dado que, por norma estes doentes são excluídos dos ensaios clínicos. Contudo, a existência de uma história clínica de alergia não contra-indica a administração de rasburicase, a menos que exista conhecimento de reacção de hipersensibilidade à urato oxidase (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

Deve-se ter em atenção que, num segundo tratamento com rasburicase, apesar da eficácia ser a mesma, o título de anticorpos anti-rasburicase pode aumentar 10-20%, e que estes se desenvolvem 1-6 semanas após a administração do medicamento. Infelizmente, o recurso à rasburicase nas recidivas das doenças neoplásicas é raro, uma vez que estas situações são mais resistentes à quimioterapia e portanto, o risco de desenvolvimento da SLT é também menor (Cammalleri and Malaguarnera 2007).

Perante uma reacção de hipersensibilidade, deve-se proceder à monitorização do doente, descontinuação da rasburicase e associação de terapêutica anti-alérgica apropriada (Cammalleri and Malaguarnera 2007).

Tabela 7 - Reacções adversas associadas ao uso de Rasburicase

	Reacções adversas	Taxa incidência
Reacções de hipersensibilidade em tratamento repetidos	• Rash Cutâneo	1,4%
	• Urticária; Broncospasmo; Dispneia; Hipoxemia; Choque Anafilático	< 1%
Outras reacções adversas	• Febre	6,8 %
	• Neutropenia com febre	4 %
	• Dificuldade Respiratória	3 %
	• Mucosite	2 %
	• Náuseas	1,7 %
	• Vómitos	1,4 %
	• Cefaleias	0,9 %
	• Sepsis; Diarreia; Dor Abdominal	Sem informação

O tratamento repetido com rasburicase aumenta o risco de reacções de hipersensibilidade. Entre as outras reacções adversas, a febre é de todas a mais frequente (Adaptado de (Cammalleri and Malaguarnera 2007).

As “Guidelines” recomendam o uso da rasburicase no tratamento dos doentes com hiperuricémia e SLT clínica ou laboratorial, ou como terapêutica inicial em doentes com elevado risco de desenvolverem a SLT. No grupo de doentes com risco intermédio, a rasburicase é recomendada caso a hiperuricémia se desenvolva apesar do tratamento profilático com alopurinol (Coiffier, Altman *et al.* 2008) (Tabela 6).

Um estudo Europeu, que envolveu diversas instituições de investigação, avaliou a razão custo-eficácia da prevenção e tratamento da SLT com rasburicase. Este estudo, efectuado em crianças e adultos com neoplasias hematológicas, concluiu que a rasburicase é um fármaco com eficácia clínica comprovada no tratamento da hiperuricémia neste tipo de doentes, além de economicamente bastante favorável. Apesar da rasburicase na prevenção deste distúrbio metabólico, ter uma razão custo-eficácia favorável em crianças com todo o tipo de neoplasias hematológicas e em adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda e Linfoma Não-Hodgkin, na Leucemia Mielóide Aguda tal não se verifica, provavelmente devido à curta esperança média de vida destes doentes (Cammalleri and Malaguarnera 2007). Segundo Cammalleri *et al.* (2007), os doentes em risco de SLT, nos quais se coloca a hipótese de utilizar rasburicase, são aqueles que apresentam hiperuricémia, “high tumor burden”, elevada taxa de proliferação neoplásica, elevada sensibilidade à quimioterapia e lesão renal, ou seja, doentes de elevado risco. Todavia, como referido anteriormente, a rasburicase também tem interesse em alguns indivíduos com risco intermédio, e ainda, naqueles que apresentam contra-indicações à utilização do alopurinol, ou que por algum motivo, estejam impedidos da ingestão do alopurinol por via oral.

As doses recomendadas pela “US Food and Drug Administration (US FDA)” são de 0,15 a 0,20 mg/kg/dia, administrados em 50 ml de solução salina (cloreto de sódio a 0,9%), em perfusão contínua durante 30 minutos, durante 5 dias (Cammalleri and Malaguarnera

2007; Coiffier, Altman *et al.* 2008). No entanto, com base em dados recolhidos em ensaios clínicos, a rasburicase demonstrou ter efeito mesmo em doses mais baixas e durante períodos mais curtos de administração (Coiffier, Altman *et al.* 2008). Deste modo, os peritos recomendam doses diárias de 0,10 a 0,20 mg/kg, dependendo se o objectivo é o tratamento ou a prevenção da hiperuricémia (Tabela 6). A duração do tratamento pode ir de 1 a 7 dias, com uma média de 3 dias como mostra um ensaio clínico com 1069 doentes (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

Durante o tratamento com este fármaco é importante monitorizar os níveis séricos de ácido úrico, de modo a adaptar as doses de rasburicase aos mesmos. Por exemplo, em determinados casos, como na presença de SLT massiva, pode ser necessário aumentar o esquema terapêutico para 2 administrações diárias, enquanto que perante níveis indetectáveis ou extremamente baixos de ácido úrico, a terapêutica com rasburicase pode ser suspensa (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

Com a finalidade de comparar o alopurinol com a rasburicase, Goldman *et al.* (2001) fizeram um estudo comparativo em 52 doentes pediátricos, com linfoma ou leucemia, em elevado risco de desenvolverem SLT. Nesse estudo verificaram uma redução significativa nos níveis plasmáticos de ácido úrico, no espaço de 4 horas após a administração da primeira dose de rasburicase (86% versus 12% com o uso do alopurinol; $p < 0,0001$). Assim, este estudo realizado em doentes de elevado risco, demonstrou existir um controlo mais rápido, com obtenção de níveis plasmáticos mais baixos de ácido úrico, com o uso da rasburicase comparativamente ao alopurinol (Goldman, Holcenberg *et al.* 2001).

Segundo alguns autores, após o tratamento inicial com a rasburicase, não se deve utilizar alopurinol (Davidson, Thakkar *et al.* 2004). De facto, a associação entre rasburicase e alopurinol deve ser evitada pois o alopurinol ao inibir a xantina oxidase, e consequentemente

os níveis séricos de ácido úrico, reduz o efeito da rasburicase (Cammalleri and Malaguarnera 2007).

Em conclusão, a hidratação através de um acesso venoso central e a rasburicase devem ser administrados a todos os doentes com SLT clínica, aos adultos que apresentam SLT laboratorial, nas crianças que se encontram em elevado risco de desenvolverem SLT ou em crianças com deterioração rápida dos parâmetros laboratoriais da SLT. Quando exequível, deve-se iniciar a hidratação com pelo menos 48 horas de antecedência face ao início da terapêutica anti-neoplásica (Tabela 6). Por outro lado, o uso de rasburicase com subsequente degradação do ácido úrico, permite a administração precoce da quimioterapia, caso esta seja necessária (Tosi, Barosi *et al.* 2008).

6.2.2 Tratamento da Hipercaliémia

Os objectivos principais do tratamento da hipercaliémia aguda são a estabilização da membrana cardíaca, a entrada do potássio para o meio intracelular e a redução da quantidade total de potássio (Sewani and Rabatin 2002; Davidson, Thakkar *et al.* 2004). Contudo, a instituição da terapêutica depende da gravidade da hipercaliémia (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

Assim, perante a hipercaliémia moderada (≥ 6.0 mmol/L) e assintomática, o tratamento *standard* consiste na hidratação do doente, administração de resinas trocadoras de potássio (poliestirenosulfonato de sódio 1 g/kg com 50% de sorbitol, por via oral ou rectal), evicção de potássio oral ou por via endovenosa, monitorização do ritmo cardíaco e diuréticos da ansa para expoliação do potássio (Cairo and Bishop 2004; Coiffier, Altman *et al.* 2008; Tosi, Barosi *et al.* 2008) (Tabela 6).

A hipercaliémia potencialmente fatal é uma emergência médica rara que ocorre quando a concentração de K^+ é superior a 7.0 a 7.5 mmol/L (Coiffier, Altman *et al.* 2008; Fauci, Braunwald *et al.* 2008). Esta situação requer tratamento imediato (Tabela 6), com

monitorização cardíaca contínua e acesso venoso (Fauci, Braunwald *et al.* 2008). Na hipercaliémia grave o tratamento urgente consiste em:

- (i) Estabilização das membranas das células com gluconato de cálcio a 10%, ou seja, 10 ml EV administrado no espaço de 2 a 3 minutos. Este fármaco apresenta uma acção imediata (em minutos) mas uma semi-vida curta (30-60 minutos). Caso seja necessário, isto é, caso não ocorra qualquer alteração no ECG após 5-10 minutos da sua administração, deve-se repetir o gluconato de cálcio, de maneira a antagonizar o efeito electrofisiológico da hipercaliémia (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Fauci, Braunwald *et al.* 2008).
- (ii) Promover a entrada do K^+ para as células, através da administração de insulina simples na dose de 10 a 20 U EV e de 25 a 50g de glicose. A glicose isoladamente promove a libertação de insulina pelas células β normais do pâncreas, no entanto, a administração concomitante de insulina promove uma resposta mais eficaz, com diminuição mais rápida do potássio plasmático. De facto, a insulina promove a entrada do K^+ para o interior das células ao estimular o “antiporter” Na^+/K^+ e, secundariamente, a bomba Na^+/K^+ ATPase. Por sua vez, a glicose também previne a ocorrência de hipoglicémia secundária à administração de insulina (Fauci, Braunwald *et al.* 2008). Os efeitos desta terapêutica ocorrem em 15 a 30 minutos (com um decréscimo na concentração plasmática de K^+ entre 0.5 a 1.5 mmol/L), com um pico de acção aos 60 minutos e duração de 4 a 6 horas. A principal precaução a ter em conta, é o possível desenvolvimento de uma hipoglicémia secundária ao tratamento (retirado de “Directrizes Clínicas da Sociedade Brasileira de Nefrologia”). Obviamente, na presença de hiperglicémia, não se administra a glicose (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

Outra medida que permite a entrada do potássio para o interior das células é a terapêutica alcalina com uma solução isotónica de bicarbonato de sódio (1-2 mEq/kg) por via endovenosa (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Coiffier, Altman *et al.* 2008; Fauci, Braunwald *et al.* 2008). O reflexo desta terapêutica, surge após 5 a 10 minutos e tem efeito durante 2 horas (retirado de “Directrizes Clínicas da Sociedade Brasileira de Nefrologia”). Deve ser reservada para aqueles casos em que se verifica existir hipercaliémia grave associada a acidose metabólica, dado que nestes casos, para além de promover a entrada do K^+ para o interior das células, também permite reduzir a acidose (Fauci, Braunwald *et al.* 2008). Deve-se ter em atenção que os doentes com insuficiência renal, apresentam dificuldades em responder a esta terapêutica e, conseqüentemente, podem não tolerar a sobrecarga de Na^+ administrada e a expansão de volume associada (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

A administração de agonistas β_2 -adrenérgicos favorece a captação do K^+ pelas células e promove a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Podem ser administrados por via parentérica ou por nebulização, apresentam um início de acção de cerca de 30 minutos e o seu efeito prolonga-se por 2 a 4 horas. Estes agonistas permitem reduzir a concentração plasmática de K^+ em 0.5 a 1.5 mmol/L (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

- (iii) Expoliação do K^+ , recorrendo a diuréticos tiazídicos e/ou da ansa. Estes promovem o aumento de excreção do potássio caso o doente apresente uma função renal normal.

O poliestirenosulfonato de sódio é uma resina que troca o sódio por potássio. Esta resina actua no intestino grosso ao libertar parcialmente o sódio em troca pelo potássio (1 mEq de Na^+ troca com 1 mEq de K^+), que é então eliminado

pelas fezes. O poliestirenosulfonato de sódio deve ser administrado com um laxante, por exemplo o sorbitol, uma vez que este facilita a passagem da resina pelo tracto gastro-intestinal, previne a ocorrência de obstipação e contribui para a excreção do potássio ao actuar como um catártico osmótico (Sewani and Rabatin 2002). O efeito desta combinação (resina com sorbitol) administrada por via oral (25-50g com 100ml de sorbitol a 20%), apresenta uma duração de 4 a 6 horas, ocorrendo redução da concentração plasmática de K^+ de 0.5 a 1.0 mmol/L dentro de 1 a 2 horas após a sua administração (Fauci, Braunwald *et al.* 2008). A via oral é preferível à via rectal, dado que em doentes neutropénicos a administração rectal se associa a risco elevado de bacteriémia (Sewani and Rabatin 2002).

A hemodiálise e a diálise peritoneal são métodos efectivos para a remoção do potássio. A hemodiálise é a forma mais rápida e mais eficiente de diminuir a concentração do K^+ plasmático. No entanto, esta medida terapêutica deve ser reservada unicamente aos indivíduos que apresentam concomitantemente insuficiência renal, ou aos doentes com hipercaliémia grave e que não respondem às medidas conservadoras acima mencionadas (Davidson, Thakkar *et al.* 2004; Coiffier, Altman *et al.* 2008; Fauci, Braunwald *et al.* 2008). A diálise peritoneal apresenta apenas 15 a 20% da eficiência da hemodiálise (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

6.2.3 Tratamento da Hiperfosfatémia

Na hiperfosfatémia assintomática, o tratamento inicial consiste na eliminação do fosfato através da administração de soluções endovenosas e manutenção de hidratação adequada, e pela administração de quelantes do fosfato, tais como hidróxido de alumínio (Coiffier, Altman *et al.* 2008). O hidróxido de alumínio é administrado na dose de 50 a 150 mg/kg/dia, repartido

em 4 doses individuais a cada 6 horas, por via oral ou por sonda nasogástrica (Cairo and Bishop 2004; Coiffier, Altman *et al.* 2008; Tosi, Barosi *et al.* 2008) (Tabela 7). O uso deste medicamento deve ser limitado a 1 a 2 dias, para evitar a toxicidade resultante da acumulação do alumínio no organismo (Coiffier, Altman *et al.* 2008). O carbonato de cálcio é outro quelante de fósforo/fosfato que pode ser utilizado para correcção da hiperfosfatémia, contudo não deve ser administrado em doentes com níveis elevados de cálcio (Cairo and Bishop 2004; Coiffier, Altman *et al.* 2008).

Na hiperfosfatémia grave, as terapêuticas disponíveis são a hemodiálise, a diálise peritoneal e a hemofiltração venovenosa contínua, sendo que a primeira é a mais eficaz para a clearance do fósforo.

6.2.4 Tratamento da Hipocalcémia

A hipocalcémia assintomática não necessita de tratamento pois geralmente corrige com a melhoria da SLT. No entanto, no caso de existirem sintomas, tais como, tetania e convulsões, uma toma única de gluconato de cálcio na dose de 50-100 mg/kg deve ser administrada por via endovenosa, e cautelosamente repetida caso seja necessária (Tabela 6). Atendendo ao facto desta terapêutica aumentar a precipitação do fosfato de cálcio nos tecidos, em particular no rim, não se preconiza o seu uso na hipocalcémia ligeira. Contudo, e como referido anteriormente, o gluconato de cálcio é uma arma poderosa no tratamento de arritmias cardíacas induzidas pela hipercalemiemia (Cairo and Bishop 2004; Coiffier, Altman *et al.* 2008; Tosi, Barosi *et al.* 2008).

Deste modo, deve ser sempre ponderado o risco *versus* benefício de uma terapêutica, e, muito embora, algumas terapêuticas sejam controversas em determinadas situações, podem ser extremamente úteis noutras. De facto, a SLT clínica é uma emergência clínica que pode causar a morte do doente, ou impossibilitar o uso da terapêutica citotóxica que muitas vezes é a única esperança nos doentes oncológicos com neoplasias avançadas.

6.2.5 Tratamento da Acidose Láctica

O tratamento da acidose láctica passa pela instituição de quimioterapia urgente, isto é, pela correcção da condição responsável pela alteração do metabolismo do lactato. Se a condição subjacente for corrigida, o lactato sérico é convertido a HCO_3^- , podendo mesmo ocorrer sobrecarga alcalina. Por outro lado, quando necessário, deve-se restaurar a perfusão tecidual e, por isso mesmo, evitar fármacos vasoconstrictores já que os mesmos podem prejudicar ainda mais a perfusão dos tecidos (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

Em doentes com pH inferior a 7,15, isto é, com acidose aguda grave, a terapêutica suplementar com bicarbonato de sódio é o tratamento *standard* recomendado para melhorar a função cardíaca e a utilização do lactato. Contudo, na acidose láctica moderada, o uso de bicarbonato de sódio é controversa, pois o bicarbonato pode ter um efeito paradoxal, e consequentemente, deprimir a função cardíaca e exacerbar a acidose ao aumentar a produção de lactato (Fauci, Braunwald *et al.* 2008). De facto, vários estudos realizados em animais e humanos, mostram que a administração desta terapêutica, nestas condições, aumenta a acidose celular, a concentração sérica de lactato e a mortalidade (Hall, Schmidt *et al.* 2005). Dado que a correcção do pH e do HCO_3^- para os valores normais pode ser lesiva, aconselha-se a sua correcção gradual através da infusão de NaHCO_3 durante 30 a 40 minutos, até um valor máximo de pH de 7,2 (Fauci, Braunwald *et al.* 2008).

6.3 Tratamento da Insuficiência Renal Aguda

O controlo da lesão renal associada à SLT consiste na monitorização cuidadosa dos fluidos ingeridos e do débito urinário e no controlo dos electrólitos e da HTA. O controlo secundário da hiperuricémia e da hiperfosfatémia, a prevenção da precipitação renal do ácido

úrico, da xantina e do fosfato de cálcio, também é essencial para a prevenção e tratamento da lesão renal.

Quando se desenvolve lesão renal ou SLT aguda, deve-se ajustar as doses dos medicamentos que apresentam excreção primariamente renal. No entanto, apesar de todas estas medidas de controlo, alguns doentes desenvolvem insuficiência renal e SLT aguda, requerendo medidas mais agressivas, incluindo a hemodiálise e a hemofiltração (Cairo and Bishop 2004).

Deste modo, as indicações para a realização da diálise são a improvável resolução da lesão renal aguda associada à SLT, os distúrbios electrolíticos ameaçadores da vida e a sobrecarga de volume. Assim, a partir do momento em que as medidas conservadoras se tornem inadequadas, as terapêuticas de substituição renal devem ser instituídas rapidamente com o objectivo de normalizar as anomalias electrolíticas (potássio, fósforo, cálcio e ácido úrico) e, eventualmente, reduzir as perdas dos produtos nitrogenados, de modo a obter alguma flexibilidade no controlo nutricional e no balanço hídrico (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

Existem diversas terapêuticas de substituição renal (Tabela 8) mas, curiosamente, dentro de cada uma das terapêuticas dialíticas, a clearance de um soluto em particular, é semelhante em doentes com SLT e em doentes com outras formas de insuficiência renal (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

As terapêuticas de substituição renal podem ser intermitentes ou contínuas como referido na Tabela 8, sendo que as primeiras são consideradas mais eficazes por unidade de tempo que as segundas. Esta evidência é suportada por um estudo referenciado por Davidson, Thakkar *et al* (2004), no qual a clearance do ácido úrico variou de 70 a 145 mL/min em doentes submetidos a hemodiálise intermitente e de 6,7 a 9,5 mL/min em doentes que realizaram diálise peritoneal contínua. Apesar disso, as terapêuticas contínuas podem ser mais eficazes no global, pela necessidade de terapêutica de longa duração. A diálise contínua

permite obter um melhor controlo da volémia e dos produtos azotados e apresenta menor instabilidade hemodinâmica durante o procedimento. Contudo, é uma técnica cara e que necessita de equipamento específico para a sua realização (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

A hemodiálise intermitente é um método rápido de correcção dos distúrbios hidroelectrolíticos, na qual o transporte de solutos ocorre por difusão passiva, obedecendo a um gradiente de concentração entre o sangue e a solução dialítica. A uréia, a creatinina e o potássio movem-se do sangue para a solução dialítica e o cálcio e o bicarbonato movem-se no sentido contrário. O fluxo sanguíneo ocorre em sentido contrário ao da solução dialítica, o que permite maior área de trocas difusionais. A quantidade de solutos retirados por difusão depende da área da superfície de trocas da membrana e dos fluxos de sangue e da solução dialítica. Assim, é possível obter uma correcção rápida dos distúrbios electrolíticos com a utilização de técnicas intermitentes, através de múltiplos tratamentos contínuos que utilizam fluxos sanguíneos elevados e fluxos da solução dialítica elevados, com alterações laboratoriais directas nas concentrações do potássio e do cálcio na solução dialítica. Contudo, algumas anomalias, como por exemplo a hiperfosfatémia, são relativamente difíceis de controlar com a hemodiálise intermitente, mesmo com o uso de membranas de elevado fluxo e com fluxo sanguíneo igualmente elevado. Por conseguinte, nos doentes sob terapêutica intermitente, recomenda-se que a diálise seja realizada a cada 12 a 24 horas, dependendo da magnitude das alterações hidroelectrolíticas iniciais e da evolução clínica do doente (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

A diálise peritoneal, embora com taxas de clearance inferiores à hemodiálise, é uma alternativa nos doentes com SLT. Esta terapêutica consiste na introdução de um líquido especial, designado por solução para diálise, na cavidade abdominal através de um cateter. Esta solução permanece neste local durante um determinado período de tempo, para que as substâncias tóxicas passem lentamente através das paredes dos vasos sanguíneos da

membrana peritoneal para a solução de diálise, um processo denominado de permanência. Depois de algumas horas, a solução é drenada, e introduz-se uma nova solução na cavidade abdominal. Portanto, cada ciclo de diálise peritoneal possui três fases: infusão, permanência e drenagem. O maior obstáculo à execução desta técnica ocorre em doentes com neoplasias que apresentam envolvimento abdominal, dificultando ou impossibilitando a colocação do cateter peritoneal. Embora a diálise peritoneal contínua apresente uma eficiência reduzida, pode ser colmatada pela duração prolongada do tratamento, que por outro lado, é um obstáculo nos doentes com distúrbios metabólicos ameaçadores à vida.

Tabela 8 - Diferentes tipos de terapêutica de substituição renal

Métodos Dialíticos	
Intermitentes	<ul style="list-style-type: none"> • Diálise peritoneal intermitente • Hemodiálise intermitente • Hemofiltração intermitente
Contínuos	<ul style="list-style-type: none"> • Diálise peritoneal ambulatoria contínua • Ultrafiltração contínua lenta • Hemofiltração A-V contínua • Hemofiltração V-V contínua • Hemodiálise A-V contínua • Hemodiálise V-V contínua • Hemodiafiltração A-V contínua • Hemodiafiltração V-V contínua

A-V (arterio-venoso); V-V (veno-venosa) (Adaptado de (Yu, Abensur *et al.* 2001)

Outros tipos de terapêutica de substituição renal contínua, incluindo a hemodiálise, a hemofiltração e a hemodiafiltração, requerem monitorização cuidada, muitas vezes numa unidade de cuidados intensivos. A experiência com estas técnicas tem sido globalmente favorável e, em casos seleccionados, o tratamento de substituição renal contínuo tem sido

mesmo usado como medida profilática adjuvante nos doentes em elevado risco de SLT, com obtenção de resultados encorajadores (Davidson, Thakkar *et al.* 2004).

7 Guidelines usadas na monitorização dos doentes em risco de desenvolverem SLT

A monitorização clínica e laboratorial dos doentes pediátricos em elevado risco de desenvolverem SLT, deve ser realizada a cada 4 a 6 horas após a primeira administração da terapêutica anti-cancerígena. Neste sentido, é necessário avaliar os níveis de ácido úrico, de fosfato, de potássio e de cálcio, a creatinina e LDH, e ainda, controlar a ingestão de fluidos e o débito urinário. Em todos os doentes, deve-se fazer a reavaliação dos níveis de ácido úrico 4 horas após a administração de rasburicase, e a partir daí a cada 6 a 8 horas, até à resolução da SLT, ou seja, até que ocorra normalização por exemplo dos níveis de LDH (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

Se possível, para os doentes com elevado risco de desenvolverem a SLT, como por exemplo os doentes com Linfoma de Burkitt, deveria estar assegurada a possibilidade da sua transferência para uma unidade de cuidados intensivos antes do início do tratamento (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

Para os doentes adultos de risco intermédio, os autores sugerem que estes sejam monitorizados durante pelo menos 24 horas após o término da quimioterapia. No caso de poliquimioterapia, na qual diferentes fármacos são administrados ao longo de vários dias, a monitorização deve continuar durante 24 horas após a administração do último fármaco do primeiro ciclo. Caso a rasburicase não tenha sido usada no tratamento inicial do doente, deve determinar-se os níveis de ácido úrico 8 horas após a quimioterapia, o que pode implicar a permanência no Hospital por uma noite. Os autores observaram que se a SLT não ocorrer nos primeiros dois dias de tratamento, a probabilidade do doente desenvolver SLT é praticamente nula (Coiffier, Altman *et al.* 2008).

8 Aplicações práticas – Apresentação e discussão de casos clínicos

8.1 Caso Clínico N° 1

Motivo de Internamento: Insuficiência Renal Aguda

História pregressa e antecedentes pessoais: Trata-se de um doente do sexo masculino, com 43 anos de idade com hábitos tabágicos até 2003, hipertenso que em Junho de 2005, iniciou um quadro clínico de enfartamento e emagrecimento de 20 kg (100kg para 80kg). Foi-lhe diagnosticado um adenocarcinoma pouco diferenciado (G3) do fundo e corpo proximal do estômago, por EDA realizada em Outubro do mesmo ano. A 28 de Novembro é submetido a laparotomia exploradora que revela invasão do pâncreas e carcinomatose peritoneal, mais tarde confirmadas pelo relatório anátomo-patológico (estadio IV).

História da doença actual/Diagnóstico: Em finais de Dezembro de 2005 o doente apresenta um quadro sugestivo de insuficiência renal aguda traduzida por ureia de 253 mg/dl (N: 10-50 mg/dl) e creatinina de 17.1 mg/dl (N: 0.7-1.2 mg/dl). Nas restantes análises laboratoriais salientam-se hipercaliémia com potássio de 7.4 mmol/L (N: 3.5-5.5 mmol/L), hiperuricémia com ácido úrico de 11.9 mg/dl (N: 3.4-7.1 mg/dl), hiperfosforémia de 10.3 mg/dl (N: 2.7-4.5 mg/dl) e calcémia dentro dos valores normais. A LDH encontrava-se igualmente aumentada, com um valor duas vezes acima do limite superior do normal (LDH: 773 U/L; N: 208-378 U/L). O doente é internado no serviço de Nefrologia do Hospital de Santa Maria com o diagnóstico de insuficiência renal aguda secundária a SLT espontânea.

Tratamento: O doente iniciou terapêutica com rasburicase e hidratação vigorosa. Aproximadamente uma semana após o seu internamento no serviço de Nefrologia, começou o tratamento de quimioterapia com o esquema terapêutico ELF (“etoposide”; “leucovorin”;

“fluorouracil”), abdicando-se da terapêutica com Cisplatina devido à nefrotoxicidade associada a este agente.

Evolução e prognóstico: A 2 de Janeiro de 2006, o doente apresentava ureia de 41 mg/dl, creatinina de 1.4 mg/dl, potássio de 3.9 mmol/L, ácido úrico de 4.1 mg/dl, fosfato de 3.2 mg/dl e LDH de 450 U/L, ou seja, melhoria analítica e reversão do quadro clínico de SLT. O doente teve alta hospitalar, com seguimento em consulta de oncologia do Hospital de Santa Maria (HSM).

Em Maio de 2006, o doente encontrava-se sem queixas, aumentou de peso (atingindo os 94kg em Julho), tendo feito o sexto ciclo de ELF. Contudo, em Agosto do mesmo ano, assiste-se a uma degradação do estado geral e ao agravamento do quadro clínico, com nova diminuição de peso (90kg), enfartamento pós-prandial e eructação, pelo que se decide iniciar ECF (“epirubicin”, “cisplatin” e “fluorouracil”). Em Maio de 2007, o doente começa a apresentar ascite (pequena quantidade) e, em Agosto do mesmo ano, o quadro clínico deteriora-se ainda mais, com vômitos persistentes, anorexia associada a perda ponderal (nesta altura com 72kg) e ascite volumosa associada a aumento do volume abdominal. O doente é internado em Setembro, falecendo a 18 de Outubro de 2007.

8.2 Caso Clínico Nº 2

Motivo de Internamento: Doença linfoproliferativa em estudo, hiperuricémia e agravamento da função renal numa doente transplantada renal a fazer terapêutica imunossupressora.

História progressa/antecedentes pessoais: Trata-se de uma doente do sexo feminino, com 47 anos de idade, de raça caucasiana, com IRC de etiologia não esclarecida, em programa de hemodiálise desde os 31 anos. Fez transplante renal aos 36 anos de idade estando

sob terapêutica imunossupressora desde então. Tem HTA e cistite crônica. A medicação habitual é: Micofenolato de Mofetil, Ciclosporina, Ranitidina, Losartan, atenolol e cefridina.

História da doença actual: Em Maio de 2009, inicia uma dor na fossa ilíaca esquerda e em Junho de 2009 é submetida a segmentectomia do intestino delgado mais ooforectomia por oclusão intestinal mecânica. A 11 de Julho a doente é internada através do serviço de Nefrologia, no serviço de Cirurgia I do HSM, por um quadro clínico de lombalgia, mal-estar, náuseas e leucocitose. Nesta altura, tem-se acesso ao relatório anátomo-patológico das peças operatórias da cirurgia realizada no mês anterior, no qual se constata existir uma alteração linfoproliferativa monomórfica. A doente é então transferida no dia 12 de Julho para o serviço de Hematologia e transplante de M.O. do HSM. À entrada no serviço de Hematologia a doente apresentava anemia ligeira, leucocitose com fórmula leucocitária aparentemente normal, trombocitopenia, agravamento da função renal, hiperuricémia, aumento da LDH e da PCR. Fez medulograma cujo resultado datado de 14 de Julho mostra infiltração quase total, 70% da celularidade total, por células com características de células de Burkitt, CD20+, bcl2-, com elevada taxa de replicação celular (Ki 67 > 95%) e vírus de Epstein Barr positivo e hipoplasia muito acentuada das séries eritrocítica e granulocítica.

Diagnóstico: SLT numa doente com Linfoma de Burkitt secundário a terapêutica imunossupressora após transplante renal por DRC de causa desconhecida

Tratamento: No dia 12 de Julho iniciou QT e dieta geral com reforço hídrico mais rasburicase (16mg em 50cc de soro fisiológico a correr durante 30 minutos) e gluconato de cálcio. Nesse mesmo dia inicia também o programa de quimioterapia com Hiper-CVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina e dexametasona), decidindo-se parar a terapêutica imunossupressora com Micofenolato de Mofetil e Ciclosporina. De modo a evitar a rejeição hiperaguda do rim transplantado, a doente fica com terapêutica corticóide (prednisolona) até ao final do ciclo de QT.

Tabela 9 - Evolução analítica da doente entre os dias 11 e 22 de Julho.

	11*	12**	13	17	20	22
Hb (g/dl)	10.4↓	10.1↓	9.3↓	7.6↓ ^{***}	8.3↓	9.7↓
Htc (%)	30.8↓	30.0↓	-	22.9↓	25.5↓	30.3↓
Leucócitos (x 10 ⁹ /L)	35.59↑↑	24.12↑↑	18.26↑↑	0.55↓↓	0.11↓	1.16↓
Neutrófilos (%)	81.6↑↑	73.9↑↑	78↑↑	-	-	10.0↑
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	135↓	89↓	83↓	12↓↓	9↓↓	11↓↓
Ureia (mg/dl)	130↑↑	131↑↑	142↑↑	130↑↑	83↑	100↑
Creatinina (mg/dl)	4.2↑↑	4.6↑↑	4.4↑↑	2.55↑	2.33↑	2.47↑
Ácido Úrico (mg/dl)	n.d.	21.4↑↑	12↑	0.2↓	2.3↓	4.5(N)
LDH (U/L)	6847↑↑↑	7540↑↑↑	-	2705↑	1243↑	878↑
Potássio (mEq/L)	4.2(N)	4.2(N)	3.8(N)	3.2↓	4.1(N)	4.7(N)
Cálcio (mg/dl)	8.4↓	7.9↓	6.7↓	6.5↓	8.0↓	9.6(N)
Fósforo (mg/dl)	3.3(N)	3.4(N)	4.5(N)	4.3(N)	3.6(N)	4.7(N)
PCR (mg/dl)	8.2↑	9.5↑	-	15.2↑	19.5↑	15.8↑
<p>* Internamento no serviço de Cirurgia I do HSM</p> <p>** Transferência para o serviço de Hematologia e Transplante de M.O. do HSM</p> <p>*** Entre os dias 17 e 20 de Julho a doente recebe 2 UCE</p> <p>Nomenclaturas: Hb – Hemoglobina; Htc – Hematócrito; n.d. – não disponível</p>						

Evolução: A partir do momento em que se inicia a hidratação vigorosa e a terapêutica com a rasburicase, verifica-se um decréscimo nos valores do ácido úrico, que normalizam ao décimo dia de internamento no serviço de Hematologia. Para além desta terapêutica, inicia-se também a correcção do metabolismo do fósforo e do cálcio, cujos valores normalizam ao nono dia de tratamento com gluconato de cálcio.

No dia 17 de Julho a doente inicia um quadro clínico de aplasia e a partir do dia 18 uma febre neutropénica sem agente isolado. Fez duas unidades de concentrado eritrocitário (UCE) mais 6 unidades de concentrado de plaquetas e iniciou-se terapêutica empírica com

piperacilina-tazobactam + amicacina + vancomicina, à qual a doente parece ter respondido favoravelmente, encontrando-se apirética a partir do dia 21. No dia 24 de Julho a doente permanece internada, apresentando discreta melhoria da função renal e resolução do quadro clínico de SLT.

9 Conclusão

A síndrome de lise tumoral (SLT) caracteriza-se por um conjunto de anomalias metabólicas graves resultantes da destruição maciça de células malignas com elevado "turnover" e, conseqüente libertação do seu conteúdo intracelular na circulação sanguínea. Embora possa ocorrer de modo espontâneo, surge habitualmente em doentes com neoplasias linfoproliferativas e, em alguns doentes com neoplasias sólidas submetidos a quimioterapia, corticoterapia e/ou radiação. A destruição maciça de células conduz à libertação de aniões, catiões e produtos resultantes do metabolismo das proteínas e dos ácidos nucléicos para a corrente sanguínea, conduzindo à hiperuricémia, hipercaliémia, hiperfosfatémia e hipocalcémia, características desta síndrome.

Apesar de se desconhecer com precisão a incidência da SLT em doentes com neoplasia, é muito importante reconhecer os factores de risco/predisponentes para o seu desenvolvimento. Os factores predisponentes dependem (1) das características dos doentes, (2) do tipo de neoplasia e (3) das modalidades de tratamento. Entre as características dos doentes salientam-se a idade avançada, a "carga" tumoral elevada, a elevação dos níveis de ácido úrico previamente ao início da terapêutica, a elevada quimiosensibilidade da neoplasia, a desidratação, a diminuição do débito urinário, insuficiência renal pré-existente e o envolvimento dos rins ou da vasculatura renal pela neoplasia. As neoplasias frequentemente associadas à SLT são as neoplasias linfoproliferativas de alto grau de malignidade, tais como a leucemia linfoblástica aguda e o linfoma de Burkitt. Os fármacos mais frequentemente

implicados no desenvolvimento desta síndrome, são os fármacos anti-cancerígenos com elevada actividade e ciclo-específicos.

As manifestações clínicas da SLT ocorrem frequentemente 12 a 72 horas após o início da terapêutica, sendo geralmente inespecíficas.

A hiperuricémia resulta da libertação e catabolismo dos ácidos nucleicos, com posterior formação do ácido úrico. Com a produção massiça deste composto, quer espontaneamente quer após terapêutica citotóxica, pode ocorrer a sua precipitação sob a forma de cristais nos túbulos renais, com conseqüente obstrução ao fluxo urinário, nefropatia e IRA. No entanto, a IRA na SLT é habitualmente multifactorial.

A hipercalemiã ($K^+ \geq 5.0$ mmol/L) resultante da SLT pode ser responsável por arritmias ventriculares potencialmente fatais, caso não seja corrigida rapidamente. A hiperfosfatémia associa-se frequentemente a hipocalcémia devido à formação de precipitados de sais de fosfato de cálcio. Assim, as conseqüências clínicas, tais como, letargia, convulsões, nefrocalcinose e calcificações pulmonares ou cardíacas, devem-se à formação desses precipitados e à hipocalcémia secundária.

Outra complicação da SLT é a acidose láctica, a qual surge essencialmente em doentes com neoplasias com elevado índice proliferativo e cuja extensão apresenta uma correlação directa com a gravidade da SLT. O metabolismo anaeróbio resultante da hipóxia das células neoplásicas e, a redução da capacidade de metabolização do lactato por lesão hepática causada pela neoplasia, são dois mecanismos fisiopatológicos possíveis. As manifestações clínicas são inespecíficas e perante uma acidose com hiato aniônico superior ao normal, deve-se excluir toxicidade medicamentosa ou outra, cetoacidose diabética ou urémia.

Deste modo, a monitorização clínica e laboratorial cuidadosa dos doentes oncológicos permite prevenir a ocorrência das manifestações graves da SLT. Assim, preconiza-se a

avaliação regular da ureia, creatinina, ácido úrico, potássio, cálcio e fosfato nos doentes que apresentam evidências da SLT ou que se encontram em risco de a desenvolverem.

As medidas preventivas são extremamente úteis nos doentes com elevado risco de apresentarem complicações potencialmente graves. Por outro lado, o tratamento urgente é imprescindível nos doentes que apresentam sintomatologia, pois, o tratamento inadequado pode originar numerosas complicações médicas e a lesão de vários órgãos e sistemas, tais como, os rins, o coração, o sistema nervoso central e o sistema músculo-esquelético.

Nos doentes de baixo risco, a prevenção baseia-se na monitorização e observação clínica dos doentes. Nos doentes de risco intermédio, deve fazer-se hidratação adequada e administrar alopurinol, com excepção dos casos refratários, em que é necessário iniciar terapêutica profilática com rasburicase. O alopurinol diminui os níveis séricos de ácido úrico por ser um inibidor competitivo da xantina oxidase, enquanto que a rasburicase converte o ácido úrico a alantoína, sendo esta última mais solúvel na urina. Nos doentes de elevado risco faz-se hidratação vigorosa e inicia-se imediatamente a terapêutica com rasburicase.

Concluindo, a hidratação agressiva é feita em todos os doentes que apresentam risco médio a elevado de desenvolverem complicações graves da SLT, exceptuando aqueles com risco de sobrecarga de volume. A mesma terapêutica, também é aplicada a todos os doentes com SLT clínica, nos adultos que apresentam SLT laboratorial e em todas as crianças com deterioração rápida dos parâmetros laboratoriais.

Segundo Coiffier, Altman *et al.* (2008), a necessidade de diálise em doentes com SLT tem vindo a decrescer com a introdução na terapêutica de rasburicase, no entanto, 1.5% dos doentes pediátricos e 5% dos doentes adultos, ainda necessitam dessa terapêutica. Assim, a ineficácia das terapêuticas médicas em controlar as anomalias metabólicas da SLT é uma indicação urgente para a terapêutica de substituição renal.

Este trabalho finaliza com a apresentação de dois casos clínicos contextualmente muito diferentes entre si. No primeiro, pretende-se ilustrar um exemplo de SLT que ocorreu de forma espontânea, num doente jovem, com uma neoplasia pouco diferenciada do estômago. Neste caso estamos perante duas situações pouco frequentes de SLT. Por um lado, as anomalias metabólicas da SLT ocorrem de forma espontânea, antes do início da terapêutica citotóxica, e resultam em insuficiência renal aguda. Por outro lado, a SLT ocorre numa neoplasia sólida do estômago, que habitualmente apresenta um risco reduzido para o desenvolvimento desta síndrome.

No segundo caso clínico estamos perante uma doente jovem do sexo feminino, com um linfoma de Burkitt com elevada taxa de proliferação mitótica ($Ki\ 67 > 95\%$), que por si só originou alterações metabólicas compatíveis com a SLT. De facto, o linfoma de Burkitt é uma das neoplasias linfoproliferativas de elevado grau, que se associa a um risco elevado de lise celular. Curiosamente nesta doente, o linfoma desenvolve-se secundariamente a terapêutica imunossupressora prolongada, no contexto de transplante renal efectuado por DRC idiopática, ou seja, ocorre agudização da insuficiência renal crónica no contexto de SLT.

No entanto, em ambas as neoplasias verifica-se aumento da LDH previamente ao tratamento, com valores muito elevados no segundo caso clínico (7540 U/L), sendo este um dos factores de risco para o desenvolvimento da SLT. Tal como previsto, a hidratação vigorosa, o tratamento com rasburicase e a correcção do metabolismo do fósforo e do cálcio e da hipercaliémia (no primeiro caso clínico), permitiram a resolução da SLT. Infelizmente, tratam-se de dois casos clínicos graves, o primeiro dos quais terminou com a morte do doente, e, o segundo ainda se encontra em tratamento na data da realização deste trabalho.

Em conclusão, a SLT é considerada uma emergência oncológica de prognóstico reservado, devido à associação frequente com insuficiência renal e mortalidade relativamente elevada. Deste modo, o desenvolvimento e a validação de estratégias para identificação dos

doentes em risco, a prevenção da sua ocorrência e o tratamento adequado, são fundamentais para limitar a alta morbidade e mortalidade desta síndrome.

10 Bibliografia

- Cairo, M. S. and M. Bishop (2004). "Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification." Br J Haematol **127**(1): 3-11.
- Cammalleri, L. and M. Malaguarnera (2007). "Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout." Int J Med Sci **4**(2): 83-93.
- Coiffier, B., A. Altman, *et al.* (2008). "Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review." J Clin Oncol **26**(16): 2767-78.
- Darmon, M., S. Malak, *et al.* (2008). "Acute tumor lysis syndrome: a comprehensive review." Rev Bras Ter Intensiva **20**(3): 278-285.
- Darmon, M., S. Malak, *et al.* (2008). "Síndrome de lise tumoral: uma revisão abrangente da literatura." Revista Brasileira de Terapia Intensiva **20**(3).
- Davidson, M. B., S. Thakkar, *et al.* (2004). "Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome." Am J Med **116**(8): 546-54.
- Fauci, A. S., E. Braunwald, *et al.* (2008). Harrison's Principles of Internal Medicine. United States of America, McGraw Hill.
- Fauci, A. S., E. Braunwald, *et al.* (2008). Harrison's Principles of Internal Medicine. United States of America, McGraw Hill.
- Goldman, S. C., J. S. Holcenberg, *et al.* (2001). "A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis." Blood **97**(10): 2998-3003.
- Hall, J. B., G. A. Schmidt, *et al.* (2005). Principles of critical care, McGraw-Hill Medical.
- Hande, K. R. and G. C. Garrow (1993). "Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma." Am J Med **94**(2): 133-9.
- Hebert, L. A., J. Lemann, Jr., *et al.* (1966). "Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration." J Clin Invest **45**(12): 1886-94.
- Hochberg, J. and M. S. Cairo (2008). "Tumor lysis syndrome: current perspective." Haematologica **93**(1): 9-13.
- Ikeda, A. K., K. Sakamoto, *et al.* (2008). "Tumor Lysis Syndrome." eMedicine: 1-17.
- Kelly, B., M. Agraharkar, *et al.* (2006). "Acute Tubular Necrosis." eMedicine.
- Koontz, S. (2008). "A Review of Tumor Lysis Syndrome" US Pharm **33**(1): 21-28.
- Lederer, E., R. Ouseph, *et al.* (2007). "Hyperphosphatemia." eMedicine.
- Locatelli, F. and F. Rossi (2005). "Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome." Contrib Nephrol **147**: 61-8.
- Mato, A. R., B. E. Riccio, *et al.* (2006). "A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy." Leuk Lymphoma **47**(5): 877-83.
- Montesinos, P., I. Lorenzo, *et al.* (2008). "Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model." Haematologica **93**(1): 67-74.
- Pui, C. H., R. C. Ribeiro, *et al.* (2006). Childhood Leukemias - Cap. 29. Cambridge, Cambridge University Press.
- Ribeiro, A. B. S. A. d. C. (2002). Alterações fenotípicas da célula tumoral e a sua relação com a resistência à quimioterapia, Universidade de Coimbra,. **Dissertação de Doutorado**.
- Rosa-Borges, A., M. G. Sampaio, *et al.* (2001). "[Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency with recurrent infections: case report]." J Pediatr (Rio J) **77**(4): 331-6.
- Sánchez, T. A., D. P. Núñez, *et al.* (2003). "Anemia Hemolítica por Deficiência de G6PD y Estrés Oxidativo." Revista Cubana Invest Biomed **22**(3): 186-191.

- Sewani, H. H. and J. T. Rabatin (2002). "Acute tumor lysis syndrome in a patient with mixed small cell and non-small cell tumor." Mayo Clin Proc **77**(7): 722-8.
- Sirelkhatim, A., D. Sejnova, *et al.* (2008). "Our experience with tumor lysis syndrome treatment." Bratisl Lek Listy **109**(12): 560-3.
- Solh, M., Appel, J (2008). "Tumor Lysis Syndrome." Hospital Physician: 25-8.
- Taylor, R. C., S. P. Cullen, *et al.* (2008). "Apoptosis: controlled demolition at the cellular level." Nat Rev Mol Cell Biol **9**(3): 231-41.
- Tiefenthaler, M., A. Amberger, *et al.* (2001). "Increased lactate production follows loss of mitochondrial membrane potential during apoptosis of human leukaemia cells." Br J Haematol **114**(3): 574-80.
- Tosi, P., G. Barosi, *et al.* (2008). "Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome." Haematologica **93**(12): 1877-85.
- Vachani, C. (2007). "Tumor lysis syndrome." Oncology (Williston Park) **21**(2 Suppl Nurse Ed): 27-8.
- Yamazaki, H., M. Hanada, *et al.* (2004). "Acute tumor lysis syndrome caused by palliative radiotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma." Radiat Med **22**(1): 52-5.
- Yu, L., H. Abensur, *et al.* (2001). "Diagnóstico, Prevenção e Tratamento da Insuficiência Renal Aguda." Sociedade Brasileira de Nefrologia: 6.