

## Síndrome da lise tumoral: um panorama

Vanessa Martins de Souza SIQUEIRA<sup>1</sup>

Gabriel Generoso Peixoto de MELO<sup>2</sup>

Walnéia Aparecida de SOUZA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina de Caratinga-MG.

<sup>2</sup>Enfermeiro – Secretaria de Saúde de Guanhães-MG.

<sup>3</sup>Prof<sup>a</sup>. Universidade Federal de Alfenas- Faculdade de Ciências Farmacêuticas

E-mail: walne23@yahoo.com.br

**RESUMO:** A síndrome de lise tumoral (SLT) é uma complicação grave, causada pela liberação maciça de ácidos nucleicos, potássio e fosfato no sangue. Essa complicação é o resultado da lise de células tumorais, com frequência as hematológicas, as quais se caracterizam por uma rápida capacidade de proliferação e alta sensibilidade aos fármacos. A SLT pode também ocorrer antes de iniciar o tratamento devido à morte celular espontânea do tumor e, frequentemente, agrava-se quando a quimioterapia é iniciada. A SLT apresenta uma alta mortalidade, por isso sua prevenção continua sendo a medida terapêutica mais importante. A prevenção da SLT é extremamente dependente da identificação precoce das características laboratoriais e clínicas e também dos sinais e sintomas dos pacientes que estão expostos ao risco. O estabelecimento de medidas profiláticas, especialmente a hidratação e a administração de alopurinol e rasburicase, são vitais. O reconhecimento precoce e o tratamento das anormalidades metabólicas geralmente evita as complicações graves e o risco de vida associados à SLT.

**Palavras-chave:** Lise tumoral. Hiperuricemia. Neoplasias. Síndrome. Oncologia.

## Tumor lysis syndrome: an overview

**ABSTRACT:** The tumor lysis syndrome (TLS) is a serious condition, caused by the massive liberation of nucleic acids, potassium and phosphates in the blood. This condition is the result of tumor cell lysis, often hematologic cells, which are characterized by a fast proliferation capacity and high sensitiveness to pharmaceutical drugs. TLS may also occur before beginning the treatment due to the spontaneous cell death in the tumor, frequently worsening when chemotherapy is initiated. TLS presents high mortality, therefore its prevention keeps being a major therapeutic measure. Prevention is extremely dependent on precocious identification of the clinical and laboratorial characteristics, as well as the signs and symptoms of the patients exposed to risk. The establishment of prophylactic measures, specially hydration and administration of allopurinol and rasburicase is vital. Precocious identification and the treatment of metabolic abnormalities prevent serious life threatening complications associated to TLS.

**Key words:** Tumor lysis; Hyperuricemia. Haematological malignancy. Syndrome. Oncology.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de lise tumoral é um conjunto de anormalidades metabólicas (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia e hipocalcemia) com risco potencial de

falência renal e morte (HOWARD, 2010).

Constitui uma emergência clínica e oncológica desencadeada pela destruição espontânea e induzida de células malignas (ELENA, 2011).

A síndrome de lise tumoral (SLT) é causada pela liberação maciça e abrupta de componentes celulares para o sangue após a lise rápida de células malignas (GÓES *et al.*, 2002). É uma complicação potencialmente fatal, pois promove lise celular maciça em células de proliferação rápida ou em neoplasias altamente quimio-radiossensíveis e consequente liberação do seu conteúdo no espaço extracelular. Embora possa ocorrer de modo espontâneo, a síndrome de lise tumoral aparece em geral, logo após o início do tratamento com agentes quimioterápicos citotóxicos (DARMON *et al.*, 2008). Observa-se mais frequentemente em pacientes com doenças hematológicas malignas, como leucemia linfoblástica aguda (LLA) e linfoma de Burkitt, embora possa também ocorrer em outras doenças malignas (MOTT *et al.*, 2005).

Quando ocorre a síndrome, os metabólitos são liberados, estes podem subjugar os mecanismos homeostáticos, resultando em distúrbios eletrolíticos (hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia). Essas alterações biológicas podem levar à ocorrência de diversas manifestações clínicas, incluindo lesão renal aguda, convulsões e morte súbita, que podem requerer cuidados intensivos (CAIRO; BISHOP, 2004; DAVIDSON *et al.*, 2004). Como a SLT está associada a um prognóstico reservado, a prevenção de sua ocorrência e também de suas consequências é obrigatória. A identificação de pacientes de alto risco e o

reconhecimento precoce da síndrome é crucial para a instituição de tratamentos adequados (DARMON *et al.*, 2008).

### **Síndrome da Lise Tumoral: características**

#### **Fatores de risco**

O risco de desenvolver a SLT está associado a fatores vinculados ao paciente (TOSI *et al.*, 2008), à patologia de base (MICHALLET; TARTAS; COIFFIER, 2005), à bioquímica (CAIRO; BISHOP, 2004) da SLT, as quais permitem estabelecer a estratégia terapêutica mais adequada. É por isso que a equipe médica deve ser capaz de realizar a avaliação de risco de modo a instituir a estratégia terapêutica mais adequada (BURGHI; BERRUTTI; MANZANARES, 2011).

Portanto, os principais fatores de risco para o aparecimento da síndrome vinculados ao paciente são: idade maior que 65 anos; hiperuricemia no início do tratamento; hepatoesplenomegalia; desidratação; hiponatremia; lesão renal; uropatia obstrutiva e infiltração renal prévia. Os relacionados com a patologia são: leucemia linfoblástica aguda; linfoma não-Hodgkin (linfoma de Burkitt); tumores com maior sensibilidade à quimioterapia. Os vinculados à bioquímica são: leucocitose; altos níveis de lactato desidrogenase e creatinina; e hiperuricemia. Os relacionados ao tratamento são: Ara-C; cisplatina; corticosteroides. Os de menor incidência são o metotrexato; anticorpos

monoclonais; radioterapia; talidomida e imatinib (BURGHI; BERRUTTI; MANZANARES, 2011).

Certos fatores intrínsecos relacionados ao tumor têm sido associados ao aumento do risco para o desenvolvimento de SLT, incluindo altas taxas de proliferação de células tumorais, grande carga tumoral, tumor quimio-sensível e aumento dos níveis de lactato desidrogenase (LDH) (CAIRO; BISHOP, 2004). Entretanto, a incidência de SLT não está bem estabelecida e tem sido cuidadosamente estudada somente em alto grau de linfoma não-Hodgkin. Em um estudo retrospectivo realizado de 102 pacientes (WOSSMANN *et al.*, 2003) com alto grau de linfoma não-Hodgkin, a incidência de SLT foi de 42%, conforme determinado pelo teste de laboratório. A incidência de SLT clinicamente significativo foi de apenas 6% no mesmo grupo de pacientes. Portanto, é extremamente importante reconhecer que a SLT pode ocorrer espontaneamente, antes de qualquer intervenção (BARQUERO *et al.*, 2005)

Os fatores de risco para a SLT são classificados em alto, médio e baixo. Os pacientes com alto risco apresentam as seguintes características: alto índice proliferativo e alta sensibilidade à quimioterapia; apresentam neoplasias malignas como no linfoma de Burkitt, na leucemia linfoblástica aguda e leucemia mieloide aguda (BURGHI; BERRUTTI; MANZANARES, 2011).

Os pacientes com risco intermediário podem apresentar tumores sólidos, o que não é um evento frequente. Nesse tipo de risco, os tumores com maior risco de desenvolver a SLT são os de alta sensibilidade à quimioterapia, como câncer de pulmão de pequenas células, neuroblastoma e tumor germinativo metastático (MARADEI; ARCURI; TABAK, 2011). Também o grande volume tumoral, especialmente quando há metástases hepáticas, pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento da lise (ELENA *et al.*, 2011).

No caso de pacientes de baixo risco, são classificados aqueles com outros tumores sólidos como mieloma múltiplo sem acometimento renal; linfoma de Hodgkin; leucemia linfocítica crônica tratada com agente alquilante; linfomas cutâneos e linfomas agressivos (excluindo-se linfoma linfoblástico e linfoma de Burkitt). Também os tumores sólidos totalmente ressecados têm risco negligenciável de lise tumoral e não é necessária a profilaxia (MARADEI; ARCURI; TABAK, 2011).

### **Fisiopatologia e apresentação clínica**

Quando ocorre a lise das células na SLT, há liberação de potássio, de fósforo e de ácidos nucleicos (HOCHBERG; CAIRO, 2008). A hiperuricemia e suas complicações são as mais reconhecidas manifestações da síndrome de lise tumoral, podendo predispor a muitos dos outros

distúrbios clínicos. A hiperuricemia resulta da liberação rápida e do catabolismo de ácidos nucleicos intracelulares (HOCHBERG; CAIRO, 2008).

A hipercalemia pode causar sérios problemas e ocasionalmente arritmias fatais. A hiperfosfatemia pode causar hipocalcemia secundária, levando à irritabilidade neuromuscular (tetania), à disritmia e também pode precipitar como cristais de fosfato de cálcio em vários órgãos (HOWARD, 2010). O ácido úrico pode provocar lesão renal aguda, não só por cristalização intrarrenal, mas também por mecanismos independentes do cristal, como a vasoconstrição renal, a autorregulação prejudicada; a diminuição do fluxo sanguíneo renal; a oxidação e inflamação (FEIG; KANG; JOHNSON, 2008; SHIMADA *et al.*, 2009). A lise tumoral libera também citocinas que causam uma síndrome de resposta inflamatória e, muitas vezes, a falência de múltiplos órgãos (SOARES; FERES; SALLUH, 2009).

A hiperfosfatemia resultante da rápida liberação de fosfatos intracelulares de células malignas pode conter até quatro vezes a quantidade de fosfatos orgânicos e inorgânicos das células normais (YARPUZLU, 2003). A hiperfosfatemia pode levar ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda após a precipitação de cálcio em túbulos renais durante a SLT. A hipocalcemia é uma das manifestações clínicas mais graves da SLT e tem sido associada ao

desenvolvimento de câibras musculares graves, de tetania e de arritmias cardíacas. A hipercalemia também pode ser uma consequência fatal da síndrome de lise tumoral. A hipercalemia é resultante da incapacidade dos rins de limpar a carga maciça de potássio intracelular liberada pelas células tumorais lisadas. Os sinais e sintomas neuromusculares podem ser expressos por fraqueza muscular, câibras, parestesias e possível paralisia. Manifestações cardíacas podem incluir assistolia, taquicardia ventricular ou fibrilação, síncope e possível morte súbita (MILANO *et al.*, 2003).

O aumento de ureia e de creatinina pode ocorrer como resultado de insuficiência renal aguda associada a cristais de ácido úrico, nefropatia, cristais de fosfato de cálcio e de nefrocalcinose, ou uma combinação de ambos, levando a uma síndrome obstrutiva aguda. As manifestações clínicas agudas podem incluir edema, uremia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e exacerbações de distúrbios metabólicos (HOCHBERG; CAIRO, 2008).

### **Prevenção e Tratamento**

A identificação de pacientes em risco para o desenvolvimento da SLT é o aspecto mais importante para implementar medidas profiláticas antes do início da terapia. A maioria das complicações podem ser controladas quando reconhecidas em tempo hábil. Entretanto, o atraso no início do

reconhecimento e no tratamento da síndrome de lise tumoral pode colocar em risco a vida do indivíduo. Além disso, uma análise de custos da insuficiência renal aguda, devido ao tempo de permanência no hospital, demonstrou que os pacientes que evoluíram para a insuficiência renal aguda, necessitando de diálise, tiveram o tempo de permanência superior de 2 a 3 vezes e o custo aumentou mais de 5 vezes em relação ao custo normal (HOCHBERG; CAIRO, 2008).

A probabilidade de ocorrer a SLT depende diretamente de quatro fatores:

a) agressividade da doença; b) volume tumoral; c) efetividade do tratamento citotóxico e volume total; d) medidas profiláticas tomadas. Não se devem subestimar condições clínicas que contribuam para o desenvolvimento dessa síndrome, como desidratação, insuficiência renal crônica prévia, oligúria e hipotensão. Graças a essa multifatorialidade, as incidências relatadas são extremamente variáveis, mesmo quando se estratifica por doença ou risco. Pacientes que já têm níveis altos de ácido úrico antes do tratamento, ou com critérios laboratoriais de lise tumoral, apresentam risco aumentado (MARADEI; ARCURI; TABAK, 2011).

Portanto, a chave para o tratamento da SLT inclui o conhecimento de suas causas; a identificação de pacientes de alto risco; a implementação de medidas adequadas de profilaxia; o monitoramento dos níveis de eletrólitos em pacientes submetidos à

quimioterapia e ao início de medidas de tratamento mais eficazes, quando necessário (DARMON *et al.*, 2008).

Segundo Maradei, Arcuri, Tabak (2011), em alguns protocolos, esse pré-tratamento já está incluso. Os dados com relação à profilaxia recomendada estão no Quadro 1.

<b>Quadro 1:</b> Profilaxia recomendada na Síndrome da Lise Tumoral	
<b>Alto risco</b>	Hiper-hidratação Rasburicase Monitorização laboratorial, hídrica e clínica
<b>Risco intermediário</b>	Hidratação Alopurinol Avaliar internação para monitorização
<b>Baixo risco</b>	Alopurinol
<b>Sem risco</b>	Não é necessária profilaxia

### Medidas gerais que devem ser tomadas

Os pacientes diagnosticados com risco - de alto a moderado - de desenvolver a SLT devem ser ingressados na Unidade de Terapia Intensiva, com hidratação intravenosa e com o aumento da atividade da enzima urato-oxidase como medidas mais importantes (BURGHI; BERRUTTI; MANZANARES, 2011). Mas a reposição de fluidos é a estratégia terapêutica indicada inicialmente. Não se recomenda colocar no início do tratamento durante a hidratação o potássio, o cálcio e fósforo devido ao risco de hipercalemia, de hiperfosfatemia e de precipitação de fosfato de cálcio (COIFFIER *et al.*, 2008).

## **A hidratação**

A hidratação contínua e a diurese são fundamentais para a prevenção e para o monitoramento da síndrome da lise tumoral (ANDREOLI *et al.*, 1986; JONES; MAHMOUD; CHESNEY, 1995). Em geral, os pacientes devem ser hidratados com aproximadamente 3L/m<sup>2</sup>/dia. A administração de manitol deve ser considerada se não puder ser alcançada a diurese suficiente com apenas hidratação intravenosa. O uso de bicarbonato de sódio para alcalinizar a urina também tem sido recomendado como parte de prevenção na síndrome de lise tumoral (TEN HARKEL *et al.*, 1998). Entretanto, enquanto a excreção de urina alcalina promove a excreção de ácido úrico, não aumenta substancialmente a solubilidade de xantina e hypoxantina (ANDREOLI *et al.*, 1986; TEN HARKEL *et al.*, 1998). Além disso, a xantina tem baixa solubilidade (5 mg/dL em pH 5,0 e 13 mg/dL em pH 7,0) (KLINENBERG; GOLDFINGER; SEEGMILLER, 1965). Em situações em que os níveis desses metabólitos estão aumentados, principalmente após o tratamento com alopurinol, isso pode levar à precipitação de cristais de xantina nos túbulos renais resultando em uropatias, com base nas potenciais complicações associadas com a alcalinização da urina, tais como a alcalose metabólica e a precipitação de fosfato de cálcio. Devido à falta de benefícios claros com o uso de bicarbonato de sódio para a prevenção e o tratamento da síndrome de lise

tumoral, atualmente esse procedimento não é recomendado (HOCHBERG; CAIRO, 2008).

A reposição de fluidos aumenta o fluxo tubular renal, estimula a diurese e, com isso, promove e favorece a eliminação de uratos e fosfatos, evitando sua precipitação na luz tubular (COIFFIER *et al.*, 2008). Com a finalidade de aumentar a diurese, podem ser empregados os diuréticos de alça como a furosemida, embora este deva ser administrado logo após corrigida a volemia. Com isso, o diurético não se constitui em uma ferramenta inicial (YARPUZLU, 2003).

## **Tratamento da hiperuricemia**

Fármacos que impedem a formação de ácido úrico ou agem sobre a via metabólica do ácido úrico em alantoína são eficazes para a profilaxia e para o tratamento da SLT (ELENA *et al.*, 2011).

## **Alopurinol**

Em pacientes com baixo ou moderado risco da SLT, o alopurinol pode ser usado como agente hipouricemiante (DARMON *et al.*, 2008). O alopurinol é análogo à xantina, que irá reduzir a transformação da xantina em ácido úrico, pois é um potente inibidor da xantina oxidase e bloqueia a conversão da hipoxantina e da xantina para ácido úrico e, assim, diminui o risco de cristalização de ácido úrico nos rins. Seus efeitos adversos são erupção cutânea, hepatotoxicidade, hipereosinofilia (COIFFIER *et al.*, 2008).

Embora o alopurinol previna a formação de novo ácido úrico, não reduz a quantidade de ácido úrico já presente. Portanto, o tratamento com alopurinol deve se iniciar 12-24 horas antes de começar a quimioterapia e manter-se por 3-7 dias (segundo evolução e resultados laboratoriais) até a normalização do ácido úrico e dos glóbulos brancos (COIFFIER *et al.*, 2008). Entretanto, é conhecida a interação medicamentosa de fármacos como a 6-mercaptopurina, a 6-tioguanina e a azatioprina, que promovem inibição da via do citocromo p-450. Assim, a dose de alopurinol deve ser reduzida em 50 a 75% dos pacientes, recebendo esses agentes quimioterápicos (BURGHI; BERRUTTI; MANZANARES, 2011).

### **Urato-oxidase**

A urato-oxidase é uma enzima que cataliza a oxidação do ácido úrico à alantoína. A alantoína é 5 a 10 vezes mais solúvel na urina que o ácido úrico (HOCHBERG; CAIRO, 2008). Foi demonstrado que a urato-oxidase não recombinante (rasburicase) diminui a concentração mediana de ácido úrico de 577 para 60  $\mu\text{mol/L}$  no período de 4 horas de terapia. Além disso, a urato-oxidase recombinante tem demonstrado reduzir o tempo de exposição ao urato quando comparada ao alopurinol. Apesar de muito eficaz, a urato-oxidase recombinante é também cara e seu uso deveria ser restrito à

prevenção da SLT em pacientes de alto risco ou com tratamento da SLT definida. Além disso, a rasburicase é contraindicada em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e foi associada com relativa frequência à reações alérgicas. O fato é que a rasburicase degrada o ácido úrico e acelera o catabolismo de seus precursores, levando à produção de peróxido de hidrogênio e, em pacientes com deficiência de (G6PD), pode ocorrer um risco acentuado de anemia hemolítica e de metemoglobinemia (DARMON *et al.*, 2008).

### **Controle das alterações metabólicas**

#### **Hipercalemia**

A hipercalemia resulta de uma degradação celular maciça e de efluxo de potássio, que pode representar um risco de vida para os pacientes com SLT. A lesão renal aguda ou a lise tumoral associada à acidose metabólica pode aumentar ainda mais a hipercalemia (DARMON *et al.*, 2008). As manifestações clínicas de hipercalemia são náuseas, vômito e diarreia. A hipercalemia induz anormalidades neuromusculares e cardíacas, como alterações eletrocardiográficas e arritmias cardíacas. Sinais neuromusculares de hipercalemia são parestesias, câibras e fraqueza (PESSION *et al.*, 2008).

#### **Hiperfosfatemia e hipocalcemia**

Como em outras anormalidades laboratoriais, a hiperfosfatemia é uma

consequência da rápida lise das células. A morte celular libera material dos núcleos, inclusive nucleotídeos e fosfatos. Essa lise se desenvolve rapidamente, 24-48 horas após iniciar o tratamento com antineoplásicos. Essa grande carga pode saturar a capacidade renal de excretar fosfatos e levar à precipitação de cristais de fosfato de cálcio; à nefrocalcinose; à obstrução urinária e a depósitos de tecidos (DARMON *et al.*, 2008). A hipofosfatemia pode também induzir insuficiência renal aguda. Uma severa hiperfosfatemia pode causar efeitos adversos como náusea, vômitos, letargia e cansaço. De modo a reduzir a concentração de fósforos nos rins, é necessário diminuir a reabsorção tubular e aumentar a excreção (PESSION *et al.*, 2008).

A hipocalcemia ocorre concomitantemente com a hiperfosfatemia devido à precipitação de fosfato de cálcio em tecidos moles, incluindo os rins, onde pode ocorrer nefrocalcinose. Além disso, o depósito de cálcio nos túbulos renais promove uma resposta inflamatória, exacerbando o risco de insuficiência renal aguda (LOCATELLI; ROSSI, 2005).

### **Acidose**

A acidose láctica foi encontrada em associação com essa síndrome e sua extensão foi correlacionada à gravidade da SLT. Os mecanismos fisiopatológicos associados à acidose láctica são múltiplos, inclusive à insuficiência hepática e à isquemia tumoral,

resultantes de uma revascularização precária dos tumores. Além disso, foi demonstrado que a acidose láctica pode ser causada por perda do potencial da membrana mitocondrial durante a apoptose. A apoptose maciça pode levar à acidose láctica e representar um evento patológico da SLT (DARMON *et al.*, 2008). Além disso, a acidose pode induzir uma diminuição na concentração de bicarbonato e uma alta lacuna de ânions que pode agravar o balanço de eletrólitos em pacientes com SLT, a solubilidade de ácido úrico e comprometer a captação intracelular de potássio (FILLER, 2001).

### **CONCLUSÃO**

A SLT é uma condição potencialmente fatal em que a rápida destruição de células tumorais leva à liberação de grandes quantidades de conteúdos intracelulares incluindo potássio, fósforo e ácido úrico para a circulação sistêmica. Esses distúrbios metabólicos predispõem a risco de vida podendo causar morte súbita se não for tratada. A identificação precoce de pacientes de risco e a implementação de medidas profiláticas são fundamentais para o manejo da SLT. Essa síndrome é mais frequente em pacientes com doenças malignas linfoproliferativas, mas também pode se manifestar em decorrência de quimioterapia de tumores sólidos. Ocorre, na maioria das vezes, após a indução da quimioterapia de células tumorais, o que promove a morte



celular maciça e a lise do conteúdo celular. Durante a quimioterapia, os pacientes que correm o risco da síndrome devem ser cuidadosamente monitorizados. O ácido úrico, o lactato desidrogenase, a creatinina, o potássio, o fosfato e os níveis de cálcio devem ser medidos frequentemente. Os pacientes podem ser tratados com alopurinol e rasburicase, pois estes demonstraram ser eficazes na profilaxia e no tratamento de SLT, mas com ênfases diferentes sobre profilaxia e o tratamento. Sem o tratamento imediato e adequado, os distúrbios de SLT podem resultar em morte. O reconhecimento precoce e o tratamento objetivam diminuir o risco de complicações fatais.

## REFERÊNCIAS

1. ANDREOLI, S.P.; CLARK, J.H.; MCGUIRE, W.A. *et al.* Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: relationship to acute renal failure. **J. Pediatr.**, v. 109, n.2, p. 292-98, 1986.
2. BARQUERO, R. J.; CATALINA FERNANDEZ, I.; GARCÍA DE LA LLANA, F. Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. **An. Med. Interna**, v. 22, n.8, p.387-89, 2005.
3. BURGHI, G.; BERRUTTI, D.; MANZANARES, W. Tumor lysis syndrome in intensive therapy: diagnostic and therapeutic encare. **Med. Intensiva**, v.35, n.3, p. 170-78, 2011.
4. CAIRO, M.S.; BISHOP, M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. **Br. J. Haematol.**, v. 127, n. 1, p. 3-11, 2004.
5. COIFFIER, B.; ALTMAN, A.; PUI, C. *et al.* Guidelines for management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. **J. Clin. Oncol.**, v. 26, n.16, p.2767-78, 2008.
6. DARMON, M.; MALAK, S.; GUICHARD, I. *et al.* Síndrome de lise tumoral: uma revisão abrangente da literatura. **Rev. Bras. Terap. Intens.**, v. 20, n. 3, p. 278-85, 2008.
7. DAVIDSON, M.B.; THAKKAR, S.; HIX, J.K. *et al.* Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. **Am. J. Med.**, v.116, n.8, p. 546-54, 2004.
8. ELENA, G.; CEDOLA, A.; RAMOS, A. *et al.* Guía para el manejo clínico Del síndrome de lisis tumoral agudo. Guideline for management of tumor lysis syndrome. Sociedad Argentina de Pediatría. **Arch. Argent. Pediatr.**, v. 109, n. 1, p. 77-82, 2011.
9. FEIG, D.I.; KANG, D.H.; JOHNSON, R.J. Uric acid and cardiovascular risk. **N. Engl. J. Med.**, v.359, p.1811-21, 2008.
10. FILLER, G. Acute renal failure in children: aetiology and management. **Paediatr. Drugs**, v.3, n.11, p.783-92, 2001.
11. GÓES, J.E.C.; BRESOLIN, N.L.; CARVALHO, F.L.C. *et al.* Síndrome de lise tumoral. **Rev. Bras. Terap. Intens.**, v. 14, n. 3, p. 103-106, 2002.
12. HOCHBERG, J.; CAIRO, M.S. Tumor lysis syndrome: current perspective. **Haematol.**, v. 93, n.1, p. 9-13, 2008.
13. HOWARD, S.C.; JONES, D.P.; PUI, C.H. The tumor lysis syndrome. **N. Engl. J. Med.**, v. 364, n. 19, p. 1844-54, 2011.
14. HOWARD, S.C. Tumor lysis syndrome: Grading and pathophysiology. Jude Childrens Research Hospital. Seminar July 21, 2010.

15. JONES, D.P.; MAHMOUD, H.; CHESNEY, R.W. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. **Pediatr. Nephrol.**, v.9, p.206–12, 1995.
16. KLINENBERG, J.R.; GOLDFINGER, S.E.; SEEGMILLER, J.E. The Effectiveness of the Xanthine Oxidase Inhibitor Allopurinol in the Treatment of Gout. **Ann. Intern. Med.**, v. 62, n.4, p. 639-47, 1965.
17. LOCATELLI, F.; ROSSI, F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. **Contrib. Nephrol.**, v.147, p.69-79, 2005.
18. MARADEI, M.; ARCURI, L.J.; TABAK, D. Urgência metabólicas no paciente oncológico. **Onco &**, Ed. 8, ano II, outubro/novembro. p. 44-50, 2011.
19. MICHALLET, A.S.; TARTAS, S.; COIFFIER, B. Optimizing management of tumor lysis syndrome in adults with hematologic malignancies. **Support Cancer Ther.**, v.2, p.159-66, 2005.
20. MILANO, G.M.; DE SIO, L.; COZZA, R.; DONFRANCESCO, A. Tumor lysis syndrome and neuroblastoma. **Med. Pediatr. Oncol.**, v. 41, n.6 p.592, 2003.
21. MOTT, F.E.; ESANA, A.; CHAKMAKJIAN, C.; HERRINGTON, J.D. Tumor lysis syndrome in solid tumors. **Support. Cancer Ther.**, v.2, n.3, p. 188-91, 2005.
22. PESSION, A.; MELCHIONDA, F.; CASTELLINI, C.; PITFALL, S. Prevention, and treatment of hyperuricemia during tumor lysis syndrome in the era of rasburicas (recombinant urate oxidase). **Biologics: Targets & Therapy**, v.2, n.1, p.129-41, 2008.
23. SHIMADA, M.; JOHNSON, R.J.; MAY WS, J.R.; LINGEGOWDA, V.; SOOD, P.; NAKAGAWA, T. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 24, n.10, p.2960-64, 2009.
24. SOARES, M.; FERES, G.A.; SALLUH, J.I. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. **Clinics (Sao Paulo)**, v.64, n.5, p.479-81, 2009.
25. TEN HARKEL, A.D.; KIST-VAN HOLTHE, J.E.; VAN WEEL, M.; VAN DER VORST, M.M. Alkalinization and the tumor lysis syndrome. **Med. Pediatr. Oncol.**, v.31, n. 1, p.27–8, 1998.
26. TOSI, P.; BAROSI, G.; LAZZARO, C. *et al.* Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. **Haematologica**, v. 93, n. 12, p.1877-85, 2008.
27. WÖSSMANN, W.; SCHRAPPE, M.; MEYER, U. *et al.* Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. **Ann. Hematol.**, v. 82, n.3, p. 160-65, 2003.
28. YARPUZLU, A.A. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome. **Clin. Chim. Acta**, v. 333, n.1, p.13-8, 2003.