Síndrome da lise tumoral: uma revisão para o clínico*

Tumor lysis syndrome: a review for the clinician

Fernando Sabia Tallo[1], Leticia Sandre Vendrame[2], Renato Delascio Lopes[3], Antonio Carlos Lopes[4]

**Recebido da Disciplina de Clinica Medica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP.*

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As possibilidades terapêuticas para o câncer cresceram muito nos últimos anos. A possibilidade de urgências relacionadas aos pacientes sobreviventes em tratamento do câncer vem crescendo muito. A síndrome da lise tumoral (SLT) é uma emergência oncológica metabólica que exige do médico emergencista uma abordagem específica e adequada. O objetivo deste estudo foi rever o assunto e trazer aspectos atuais de seu tratamento.
CONTEÚDO: A SLT é uma emergência oncológica que nos últimos anos vem sendo associada com um número cada vez maior de tipos de câncer. Avaliar seus fatores de risco e promover adequada profilaxia pode diminuir sua incidência. As consequências da SLT são um conjunto de anormalidades metabólicas: hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hipercalemia, além de lesão renal aguda, insuficiência cardíaca, retenção volêmica e efeitos neuromusculares, neurológicos e gastrointestinais que devem ser prontamente diagnosticados e tratados pelo médico emergencista.
CONCLUSÃO: A SLT é uma emergência que pode levar a morte ou prejudicar muito a possibilidade do paciente receber a terapia citotóxica. Dessa forma é fundamental o rápido alívio dos sintomas e a rápida correção das suas alterações metabólicas.
Descritores: Medicina de emergência, Síndrome da lise tumoral.

1. Medico Assistente da Disciplina de Clinica Medica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM); Pós-Graduando do Programa de Ciências Cirúrgicas Interdisciplinares da UNIFESP. Presidente da Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM). São Paulo, SP, Brasil.
2. Medica Coordenadora da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clinica Medica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP, Brasil.
3. Professor Adjunto da Divisão de Cardiologia da Duke University. Durham, EUA. Professor Afiliado da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP, Brasil.
4. Professor Livre Docente e Titular da Disciplina de Clinica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM); Diretor da UNIFESP-EPM. São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 02 de janeiro de 2013.
Aceito para publicação em 21 de maio de 2013.

Endereço para correspondência:
Dr. Fernando Sabia Tallo
Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.
Rua Napoleão de Barros, 715, 3º A – Vila Clementino
04024-002 São Paulo, SP.
E-mail: talllo@ig.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The therapeutic possibilities for cancer increased greatly in recent years. The possibility of emergencies related to patients surviving cancer treatment has been increasing. The tumor lysis syndrome (TLS) is a metabolic oncologic emergency that requires the emergency physician to have a specific and adequate approach. This study aimed at reviewing the theme and bringing current aspects for its treatment.
CONTENTS: TLS is an oncologic emergency that in recent years has been associated with an increasing number of cancer types. Assessing its risk factors and promoting appropriate prophylaxis can decrease its incidence. The consequences of TLS are a set of metabolic abnormalities: hyperphosphatemia, hypocalcemia, hyperuricemia, hyperkalemia, and acute kidney injury, heart failure, volume retention, replacement, and neuromuscular, neurological and gastrointestinal effects that should be promptly diagnosed and treated by the emergency physician.
CONCLUSION: Clinical TLS is an emergency that can lead to death or can severely impair the possibility of patients receiving an adequate cytotoxic therapy. Thus, rapid relief of symptoms and prompt correction of all metabolic alterations related to TLS are mandatory.
Keywords: Emergency medicine, Tumor lysis syndrome.

INTRODUÇÃO

Com o grande crescimento do arsenal terapêutico disponível para o tratamento dos mais diversos tipos de câncer nos últimos anos uma situação clínica que envolva emergência oncológica, relacionada à terapêutica do câncer, é frequente. Antes da assistência do especialista o médico da emergência pode ser requisitado a realizar os primeiros atendimentos. Com o aumento das oportunidades de tratamento dos vários tipos de câncer e aumento na taxa sobrevida isso pode se tornar cada vez mais frequente e exigir do médico emergencista o conhecimento específico. Nesse cenário, o clínico deve estar familiarizado com as emergências oncológicas como a síndrome da lise tumoral (SLT) que podem levar o paciente a morte e outros desfechos primários[1].
O objetivo deste estudo foi rever os aspectos atuais nos cuidados avaliação e tratamento de pacientes com SLT.

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME DA LISE TUMORAL

A SLT é uma emergência oncológica metabólica provocada por uma lise celular aguda com liberação de produtos intra-

celulares (ácido úrico, fosfato, cálcio, potássio) prejudicando a homeostase[2,3], está muito associada ao efeito do tratamento quimioterápico e radioterápico, mas também pode ser espontânea. Esse termo refere-se à síndrome sem relação com terapia citotóxica. Anteriormente era muito relacionada às malignidades hematológicas e as leucemias linfoblásticas agudas, nos últimos anos vêm sendo observada em tumores sólidos[4-8]. O tratamento de melanomas metastáticos também pode provocar a incidência da síndrome[9,10]. Acredita-se que sua ocorrência deve-se ao aumento da disponibilidade da terapia citotóxica e ausência da utilização da profilaxia para a síndrome[11]. Não há até esse momento uma classificação universalmente aceita para a SLT[12] (Tabelas 1 e 2, Quadro 1).

Tabela 1 – Critérios para síndrome da lise tumoral laboratorial[12].

Ácido úrico ≥ 8 mg/dL	ou 25% maior que o valor basal
Potássio ≥ 6 mEq/L	ou 25% maior que o valor basal
Fosfato	≥ 4,5 mg/dL em adultos, > 6,5 mg/dL em criança ou 25% maior que a linha de base
Cálcio	≤ 7 mg/dL ou 25% menor que o valor basal

Critérios para 3 dias antes, até 7 dias depois do tratamento.

Tabela 2 - Critérios para síndrome da lise tumoral clínica[12].

Arritmia cardíaca ou morte súbita
Convulsões
Olígúria ou aumento de 0,3 mg/dL de creatinina

Critérios laboratoriais com uma ou mais complicações clínicas.

Quadro 1 – Definição da síndrome da lise tumoral.

Malignidades com baixo risco de SLT[15,16]
Meduloblastoma, carcinoma de mama, carcinoma gastrointestinal,
Rabdomiossarcoma carcinoma de vulva, Carcinoma de ovário, Timoma
Sarcoma de tecidos moles, Seminoma metastático, Melanoma, Neoplasia de próstata, Hepatoblastoma, Hepatocarcinoma, Carcinoma de cólon
Feocromocitoma
Malignidades com risco moderado
Com terapia definitiva
Mieloma múltiplo
Carcinoma de mama tratado
Com terapia hormonal/quimioterapia
Ovário células germinativas
Carcinoma de pulmão - pequenas células
Neuroblastoma
Malignidades com alto risco de SLT
Hematológicas de alto grau
(por exemplo, linfoma não-Hodgkin de alto grau, leucemia mieloide e linfoide agudas, linfoma de Burkitt)

SLT = síndrome da lise tumoral.

FATORES DE RISCO

Além dos fatores de risco relacionados aos tumores (Tabela 3), tamanho, grande dispersão metastática e orgânica, envolvimento da medula óssea, sensibilidade a terapia metastática, fases da terapia com alta intensidade do efeito citotóxico o estado de saúde prévio do paciente também é um fator de risco para o desenvolvimento da DLT[13]. Pacientes em vigência de desidratação, hipotensos, com nefropatias prévias, oligúria, urina ácida, relacionam-se com risco aumentado para o desenvolvimento da SLT[14].

Tabela 3 – Riscos de síndrome da lise tumoral[11].

Critérios Laboratoriais	Critérios Clínicos
≥ 2 das anormalidades metabólicas ocorrendo simultaneamente dos 3 dias anteriores até os 7 dias seguintes de inicio do tratamento	Convulsões
Acido úrico > 8,0 mg/dL (475,8 µmol/L)	Disfunção renal – elevação da creatinina
Cálcio > 6,0 mmol/L	Arritmia
Potássio > 1,5 mmol/L (4,5 mg/dL), ou > 2,5 mmol/L (6,5 mg/dL) na criança	Morte
Ca íon < 1,12 mg/dL (0,3 mmol/L)	Qualquer quadro de hipocalcemia sintomática é considerado diagnóstico

K = potássio; P = fósforo; Caion = cálcio iônico.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

As manifestações da SLT[18] são mais frequentes, 48 a 72h depois do inicio do tratamento do câncer (Quadro 2). A hipercalemia costuma ser a manifestação mais precoce da síndrome.

Quadro 2 – Dados da anamnese fundamentais da síndrome da lise tumoral.

Tempo de inicio dos sintomas do câncer
Presença de sintomas abdominais (distensão, dor)
Sintomas e sinais urinários (disúria, hematúria, dor)
Sintomas de hipercalemia, fraqueza, paralisia
Sintomas de hipocalcemias: náuseas, convulsões, alterações do nível de consciência, espasmos, arritmias, síncope, letargia, edemas
Lesão renal aguda: sinais e sintomas de uremia
Deposição de fosfato de cálcio (prurido, artrite, irite, gangrenas)

Um perfil bioquímico e ácido básico é essencial: sódio, cloro, fosfato, potássio, bicarbonato, gasometrias, ácido úrico, creatinina, desidrogenase lática. Exames de imagem serão solicitados conforme particularidades da anamnese radiografias de tórax, tomografias de abdômen e peritônio (caso haja lesão renal aguda). Seguimento com destaques para monitorização cardíaca e de débito urinário.

HIPERURICEMIA

Normalmente inicia-se 48 a 72h e é causada pelo aumento do catabolismo de ácidos nucléicos e liberação de metabólitos da purina pela lise celular provocada pela quimioterapia[19]. A via final é a metabolização da xantina pela xantina oxidase em ácido úrico. A excreção normal diária de acido úrico é renal em torno de 500 mg, no pH tubular (5,0)[20], é muito pouco solúvel e pode formar cristais provocando obstruções com razão ácido úrico creatinina maior que 1.

HIPERCALEMIA

Acredita-se que devido ao estresse sobre o metabolismo celular além da quimioterapia e ou radioterapia e diminuições dos níveis de ATP haja extravasamento precoce de potássio celular antes de

a lise celular ser completada. Por esse motivo a elevação precoce dos níveis de potássio sérico muito antes (12 a 24h depois da quimioterapia) das elevações de fosfato. Suas elevações são consideradas as consequências mais ameaçadoras da síndrome podendo levar a arritmias cardíacas e morte súbita[21].

HIPERFOSFATEMIA

As células tumorais contem uma quantidade de fosfato muito superior às células normais[22]. Por isso com sua degradação aguda provocada pela quimioterapia elevam-se muito os níveis desse eletrólito na SLT (24 a 48h depois da quimioterapia). Está relacionada com a lesão renal aguda pela precipitação com cálcio no túbulo renal.

HIPOCALCEMIA

È um distúrbio metabólico que tem relação direta com a hiperfosfatemia assumindo valores muito baixos quando se precipita com o fosfato. Sintomas neurológicos (convulsões, tetania) e cardíacos (arritmias) são comuns.

CONSIDERAÇÕES ATUAIS SOBRE O TRATAMENTO

Pacientes com manifestações agudas da SLT devem ser tratados em unidades específicas de oncologia ou em unidades de terapia intensiva com monitorização cardíaca contínua e em ambiente capacitado para realização de terapia substitutiva renal[23,24]. É recomendável o seguimento por equipe de oncologia e nefrologia.

A depleção volêmica é o maior risco da SLT e deve ser corrigida vigorosamente. Essa reposição volêmica deve ser iniciada antes da quimioterapia para os pacientes de alto risco, e continuada por pelo menos 48h depois. A vigorosa reposição hídrica aumenta o volume intravascular, a taxa de filtração glomerular e o volume urinário diminuindo a concentração de solutos no nefron distal e microcirculação medular. O objetivo é uma infusão contínua de volumes de 4 a 6 litros por dia (3 L/m² de superfície corpórea) e débito urinário de 3 L/dia, a menos que haja impedimento clínico de reposição volêmica dessa ordem.

Apesar da alcalinização da urina poder se relacionar com aumento da excreção de urato, reduz a solubilidade do fosfato de cálcio em ambiente de alta hiperfosfatemia e um pequeno impacto na solubilidade das xantinas. Além disso, a alcalinização provocada, poderia se associar à insuficiência renal aguda, utilizando-se rasburicase[25]. Dessa forma não há mais essa recomendação formal a partir das diretrizes de 2008 na SLT[26,27].

O alopurinol é um fármaco utilizado para impedir a formação de ácido úrico a partir da xantina e hipoxantina. Porém não age no ácido úrico já formado. Devido a baixa solubilidade e ao aumento dos níveis sistêmicos de xantina e hipoxantina pode provocar uropatias obstrutivas[28] e diminuir a depuração de quimioterápicos com base em purinas o que pode exigir diminuições das doses desses quimioterápicos.

Tabela 4 – Fármacos utilizados no tratamento da síndrome da lise tumoral.

	Fármacos	Mecanismos de Ação	Dosagem	Efeitos Adversos
Hiperuricemia	Alopurinol[44]	Inibidor da xantina oxidase	VO = 600 a 900 mg. Máximo 500 mg/m² de superfície corpórea/dia IV = 200-400 mg/m²/dia Infundir em 15 a 60 minutos Máximo: 600 mg/dia	Eritema maculopapular, náuseas, vômitos, dispepsia, febre e eosinofilia. Diminuição do acido úrico demora um ou dois dias. São necessárias ajustes de doses para insuficiência renal. É removido na hemodiálise.
	Rasburicase[46,47]	Proteína recombinante que age na oxidação da catalise enzimática do acido úrico em alantoína, inativa e mais solúvel	Adulto: 0,2 mg/kg infusão em 30 minutos, uma vez diariamente por até 5 dias. Não ajustar para disfunção renal e hepática. Criança: 0,15-0,2 mg/kg por via venosa	Febre, cefaleia, náuseas, vômitos, eritema, dor abdominal, diarreia, constipação. Anafilaxia, hemólise e reações de hipersensibilidade são raras.
Hipocalcemia	Cálcio	Suplementação de cálcio	Adultos = 500–2,000 mg VO, Ca elementar. 3 g Ca++ gluconato IV, 1 - 2 horas. Criança: 200–2,000 mg Ca elementar VO, dividir as doses Ca++ gluconato 100 mg/kg dose IV em uma a duas horas.	Reservado para pacientes sintomáticos Potencial arritmogênico
Hipercalemia	Poliestirenosulfonato de cálcio	Troca de k por Ca	30-60 g em intervalos de 4 a 6 horas	
	Gluconato de cálcio a 10%;	Estabilização da membrana	1 a 2 ampolas IV (diluído em soro) na presença de arritmias ou alterações eletrocardiográficas sugestivas de hipercalemia	
	Solução polarizante	Translocação celular de K	Insulina regular 10 U + solução glicosada a 50% 50 mL IV em 30 minutos;	
	Bicarbonato de sódio	Alcalinizção	8,9% - 1 mEq/kg (1 mEq = 1 mL se for diluição 8,9%);	
	Furosemida	Aumento de fluxo tubular	40 mg IV, conforme necessário.	

VO = via oral; IV; via venosa.

A rasburicase é um fármaco uricolítico recombinante que diminui os níveis sanguíneos de ácido úrico através de uma degradação enzimática e formação de alantoína que é altamente solúvel. Pode ser utilizada na profilaxia (linfoma, leucemias)[29,30], ou no tratamento. É recomendada como fármaco de primeira linha em pacientes com alto risco de desenvolvimento da SLT. Suas contraindicações são em pacientes com deficiência de glicose-6--fosfato desidrogenase (G6PD) e alto risco de hemólise[31,32].

Uma série de estudos tem demonstrado a efetividade de uma dose única de rasburicase (3,6,7,5 mg, ou 0,05 a 0,15 mg/kg) em diminuir os níveis de ácido úrico na SLT[33-40]. Recente metanálise analisou o custo e a eficácia do uso de rasburicase como dose única na prevenção e tratamento da SLT em adultos. A dose única de rasburicase demonstrou melhor controle e uma maior taxa de resposta para hiperuricemia que o alopurinol. A dose única demonstrou ser mais efetiva e eficiente na profilaxia do alto risco e tratamento da hiperuricemia[41]. A metanálise concluiu da necessidade de novos ensaios clínicos randomizados controlados para confirmarem suas conclusões.

O benefício do uso de rasburicase associado com alopurinol em um ensaio clinico[42] "open label" (pesquisadores e pacientes conheciam a terapêutica utilizada). Foi prescrito alopurinol, ou rasburicase ou ambos durante cinco dias. O grupo que utilizou apenas rasburicase encontrou mais efetividade no controle dos níveis de ácido úrico tanto em relação à combinação com alopurinol quanto em relação a monoterapia ($p = 0,06$, $p = 0,001$).

A hipercalemia[43] deve ser monitorizada agressivamente na SLT, as medidas clássicas envolvem retiradas de potássio de dieta e fluidos, medidas de translocação celular com o uso de soluções polarizantes (insulina e glicose), uso de gluconato de cálcio em casos de repercussão eletrocardiográfica e utilização de fármacos que possam eliminar o potássio do organismo como resinas de troca, eventualmente diuréticos espoliadores de potássio, e, em casos refratários a hemodiálise.

MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO DA SÍNDROME DA LISE TUMORAL

Há poucos estudos publicados investigando a melhor forma de monitorização. Uma diretriz[48] propõe a seguinte forma:

a) Em pacientes de alto risco: DHL, ácido úrico, creatinina, potássio, sódio, fósforo e cálcio a cada 12h nos primeiros três dias e a cada 24h nos subsequentes.

b) Em pacientes com SLT: a cada 6h nas primeiras 24h: ácido úrico, fosfato, cálcio, potássio, creatinina, pH urinário e osmolaridade. Cada 24h: contagem de células sanguíneas, DHL, albumina, osmolaridade sérica, gasometria, peso corpóreo, eletrocardiograma.

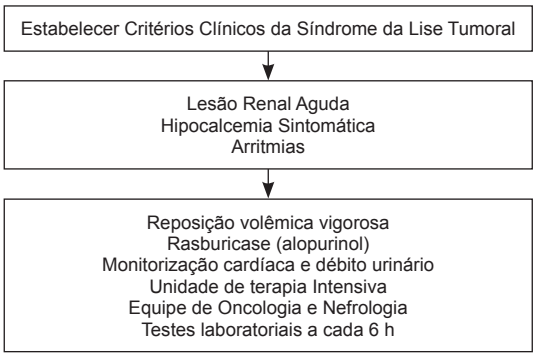

Figura 1 – Esquema fundamental do tratamento para o emergencista[49].

CONCLUSÃO

A SLT é uma emergência que pode levar à morte ou prejudicar muito a possibilidade do paciente receber a terapia citotóxica. Dessa forma é fundamental que o médico emergencista esteja pronto a promover o rápido alívio dos sintomas e a rápida correção das suas alterações metabólicas.

REFERÊNCIAS

1. Newton HB. Neurologic complications of systemic cancer. Am Fam Physician.1999;59(4):878-86.
2. Krimsky WS, Behrens RJ, Kerkvliet GJ. Oncologic emergencies for the internist. Cleve Clin J Med. 2002;69(3):209-7.
3. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. Haematologica. 2008;93(1):9-13.
4. Joshita S, Yoshizawa K, Sano K, et al. A patient with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib tosylate showed massive tumor lysis with avoidance of tumor lysis syndrome. Intern Med. 2010;49(11):991-4.
5. Qian KQ, Ye H, Xiao YW, et al. Tumor lysis syndrome associated with chemotherapy in primary retroperitoneal soft tissue sarcoma by ex vivo ATP-based tumor chemo-sensitivity assay (ATP-TCA). Int J Gen Med. 2009;2(1):1-4.
6. Shenoy C. Acute spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with squamous cell carcinoma of the lung. QJM. 2009;102(1):71-3.
7. Noh GY, Choe DH, Kim CH, et al. Fatal tumor lysis syndrome during radiotherapy for non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(36):6005-6.
8. Godoy H, Kesterson JP, Lele S. Tumor lysis syndrome associated with carboplatin and paclitaxel in a woman with recurrent endometrial cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2010;109(3):254.
9. Habib GS, Saliba WR. Tumor lysis syndrome after hydrocortisone treatment in metastatic melanoma: a case report and review of the literature. Am J Med Sci. 2002;323(3):155-7.
10. Castro MP, VanAuken J, Spencer-Cisek P, et al. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature. Cancer. 1999;85(5):1055-9.
11. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011;364(19):1844-54.
12. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127)1):3-11.
13. Kennedy LD, Koontz S, Rao K. Emerging role of rasburicase in the management of increased plasma uric acid levels in patients with hematologic malignancies. J Blood Med. 2011;2(1):1-6.
14. Michallet AS, Tartas S, Coiffier B. Optimizing management of tumor lysis syndrome in adults with hematologic malignancies. Support Cancer Ther. 2005;2(3):159-66.
15. Tanvetyanon T, Choudhury AM. Fatal acute tumor lysis syndrome, hepatic encephalopathy and flare phenomenon following combined androgen blockade. J Urol. 2004;171(4):1627.
16. Vaisban E, Braester A, Mosenzon O, et al. Spontaneous tumor lysis syndrome insolid tumors: really a rare condition? Am J Med Sci. 2003;325(1):38-40.
17. Jeha S. Tumor lysis syndrome. Semin Hematol. 2001;38(1):4-8.
18. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, et al. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor

lysis syndrome. Cancer Treat Rev. 2010;36(2):164-76.
19. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. Semin Nephrol. 1993;13(3):273-80.
20. Klinenberg JR, Kippen I, Bluestone R. Hyperuricemic nephropathy: pathologic features and factors influencing urate deposition. Nephron. 1975;14(1):88-98.
21. Mika D, Ahmad S, Guruvayoorappan C. Tumour lysis syndrome: implications for cancer therapy. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(8):3555-60.
22. Yarpuzlu AA. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome. Clin Chim Acta. 2003;333(1):13-8.
23. Rohaly-Davis J, Johnston K. Hematologic emergencies in the intensive care unit. Crit Care Nurs Q. 1996;18(4):35-43.
24. Wilson FP, Berns JS. Onco-nephrology : tumor lysis syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(10):1730-9.
25. Del Toro G, Morris E, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: pathophysiology, definition, and alternative treatment approaches. Clin Adv Hematol Oncol. 2005;3(1):54-61
26. Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention, and management. Am J Kidney Dis. May 2010;55(5 Suppl 3):S1-13; quiz S14-9.
27. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence--based review. J Clin Oncol. 2008;26(16):2767-78.
28. van den Berg H, Reintsema AM. Renal tubular damage in rasburicase: risks of alkalinisation. Ann Oncol. 2004;15(1):175-6.
29. Ablin A, Stephens BG, Hirata T, et al. Nephropathy, xanthinuria, and orotic aciduria complicating Burkitt's lymphoma treated with chemotherapy and allopurinol. Metabolism. 1972;21(8):771-8.
30. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. J Clin Oncol. 2001;19(3):697-704.
31. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood. 2001;97(10):2998-3003.
32. Elitek [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-aventis U.S, LLC; 2011.
33. Giraldez M, Puto K. A single, fixed dose of rasburicase (6 mg maximum) for treatment of tumor lysis syndrome in adults. Eur J Haematol. 2010;85(2):177-9.
34. Vines AN, Shanholtz CB, Thompson JL. Fixed-dose rasburicase 6 mg for hyperuricemia and tumor lysis syndrome in high-risk cancer patients. Ann Pharmacother. 2010;44(10):1529-37.
35. Campara M, Shord SS, Haaf CM. Single-dose rasburicase for tumour lysis syndrome in adults: weight-based approach. J Clin Pharm Ther. 2009;34(2):207-13.
36. Reeves DJ, Bestul DJ. Evaluation of a single fixed dose of rasburicase 7.5 mg for the treatment of hyperuricemia in adults with cancer. Pharmacotherapy. 2008;28(6):685-90.
37. Trifilio S, Gordon L, Singhal S, et al. Reduced-dose rasburicase (recombinant xanthine oxidase) in adult cancer patients with hyperuricemia. Bone Marrow Transplant. 2006;37(11):997-1001.
38. Lee AC, Li CH, So KT, et al. Treatment of impending tumor lysis with single-dose rasburicase. Ann Pharmacother. 2003;37(11):1614-7.
39. Macbrid A, Lathon SC, Boehmer L, et al. Comparative evaluation of single fixed dosing and weight-based dosing of rasburicase for tumor lysis syndrome. Pharmacotherapy. 2013;33(3):295-303.
40. Vadhan Raj S, Fayad L.E, Fanale MA, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. Ann Oncol. 2012;23(6):1640-5.
41. Fenq X, Dong K, Pham D, et al. Efficacy and cost of single-dose rasburicase in prevention and treatment of adult tumour lysis syndrome: a meta-analysis. J Clin Pharm Ther. Epub 2013 Apr 13.
42. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone–results of a multicenter phase III study. J Clin Oncol. 2010;28(27):4207-13.
43. Mandal AK. Hypokalemia and hyperkalemia. Med Clin North Am. 1997;81(3):611-39 (referência não encontrada. Favor informar o nº 3 do fascículo).
44. Mahmoud HH, Leverger G, Patte C, et al. Advances in the management of malignancy-associated hyperuricaemia. Br J Cancer. 1998;77(Suppl 4):18-20.
45. Goldman SC. Rasburicase: potential role in managing tumor lysis in patients with hematological malignancies. Expert Rev Anticancer Ther. 2003;3(4):429-33.
46. Jeha S, Pui CH. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prophylaxis and treatment of tumor lysis syndrome. Contrib Nephrol. 2005;147(1):69-79.
47. Yim BT, Sims-McCallum RP, Chong PH. Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. Ann Pharmacother. 2003;37(7-8):1047-54.
48. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al. Consensus Conference on the management of tumor lysis syndrome. Hematologica. 2008;93(12):1877-85.
49. Mcbride A, Westervelt P. Recognizing and managing the expanded risk of tumor lysis syndrome in hematologic and solid malignancies. J Hematol Onc. 2012;13(1):5-75.