



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Causas da Síndrome de Lise Tumoral em adultos: revisão sistemática da literatura

Juliana do Nascimento Parreira

Salvador (Bahia)

Março, 2016

Universidade Federal da Bahia
Sistema de Bibliotecas
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

P258 Parreira, Juliana do Nascimento.

Causas da síndrome de lise tumoral em adultos: revisão sistemática da literatura / Juliana do Nascimento Parreira. – 2016.

26 fl.

Orientador: Murilo Pedreira Neves Junior.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1. Síndrome de lise tumoral. 2. Adultos. I. Neves Junior, Murilo Pedreira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616-006.6



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Causas da Síndrome de Lise Tumoral em adultos:
revisão sistemática da literatura**

Juliana do Nascimento Parreira

Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Junior

Monografia de Conclusão do
Componente Curricular MED-
B60/2015.2, como pré-requisito
obrigatório e parcial para conclusão

do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Março, 2016

Monografia: *Causas da Síndrome de Lise Tumoral em adultos: revisão sistemática da literatura*, de **Juliana do Nascimento Parreira**.

Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Junior

COMISSÃO REVISORA:

- **Murilo Pedreira Neves Junior** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Jorge Luiz Andrade Bastos**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Sumaia Boaventura André**, Professora do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

Ao meu pai, Jorge, por todos os valores e ensinamentos que me passou em vida e que levo sempre comigo. À minha mãe, Djanira, pelo amor imensurável, pelo constante incentivo e por nunca desistir de mim. À minha irmã, Débora, pela companhia e apoio moral sempre.

EQUIPE

- Juliana do Nascimento Parreira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: juliana.nparreira@gmail.com
- Murilo Pedreira Neves Junior, Professor da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Murilo Pedreira Neves Junior**, pelo apoio e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futura médica.

- ◆ Aos Doutores **Jorge Luiz Andrade Bastos** e **Sumaia Boaventura André**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, pela colaboração no aprimoramento deste trabalho. Meus especiais agradecimentos pela disponibilidade.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	8
V. RESULTADOS	9
VI. DISCUSSÃO	17
VII. CONCLUSÕES	20
VIII. SUMMARY	21
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

ÍNDICE DE QUADROS

QUADRO

QUADRO I. Lista de artigos selecionados para o trabalho.	10
QUADRO II. Perfil dos pacientes que participaram dos estudos de acordo com a idade e o sexo.	13
QUADRO III. Doenças que causam síndrome de lise tumoral.	14
QUADRO IV. Causas de síndrome de lise tumoral não relacionadas à doença.	15
QUADRO V. Classificação das causas de síndrome de lise tumoral.	16

I. RESUMO

CAUSAS DA SÍNDROME DE LISE TUMORAL EM ADULTOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA. A Síndrome de Lise Tumoral (SLT) é a emergência oncológica mais comum em pacientes com câncer hematológico, principalmente no Linfoma de Burkitt e na Leucemia Linfoblástica Aguda. A SLT é decorrente de um processo de destruição maciça de células tumorais com consequente disseminação do seu conteúdo na corrente sanguínea. A liberação de produtos intracelulares como fosfato, potássio e ácido úrico acarretam grandes consequências no organismo, como hiperfosfatemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipocalcemia e acidose. Esses distúrbios eletrolíticos e metabólicos levam à insuficiência renal aguda e a sintomas neurológicos e cardíacos, tais como convulsões e arritmias graves, podendo levar ao óbito. **Objetivo:** Revisar os artigos científicos publicados em periódicos que abordassem as causas da síndrome de lise tumoral em adultos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>) e Scielo (<http://www.scielo.br/>) nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordem as causas da Síndrome de Lise Tumoral em adultos no período de 2010 a 2015. Os descritores utilizados são “Tumor Lysis Syndrome” e “adult”. **Resultados:** Foram encontrados 199 artigos, dos quais 93 foram inicialmente selecionados pelo título e resumo. Após leitura destes, obteve-se 15 artigos que preenchem os critérios de inclusão e de onde partirão os resultados deste estudo. **Discussão:** Quatro dos casos ocorreram em pacientes com doença hematológica, três casos de doença do sistema reprodutor e de pele, dois casos de doenças renais, do fígado e do pulmão, e apenas um caso de doença sistêmica sem foco definido (leishmaniose visceral). A maioria dos casos ocorreu após administração de quimioterapia, tendo apenas 6 casos ocorrido de forma espontânea. As neoplasias malignas foram causa de quase a totalidade dos casos e não houve relato de neoplasia benigna cursando com SLT **Conclusão:** Apesar das limitações do estudo, os resultados reforçaram o que havia sido exposto na literatura com relação às causas de SLT.

Palavras chave: 1. Síndrome de lise tumoral; 2. Adultos.

II. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

Revisar os artigos científicos publicados em periódicos que abordassem as causas da síndrome de lise tumoral em adultos.

SECUNDÁRIOS

1. Descrever as principais causas da síndrome de lise tumoral no adulto;
2. Identificar e distinguir os grupos de causas da síndrome de lise tumoral em condições malignas, benignas e não neoplásicas.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Síndrome de Lise Tumoral (SLT) é uma emergência oncológica importante resultante da destruição maciça de células tumorais com conseqüente disseminação de seu conteúdo na corrente sanguínea. É a emergência relacionada a doença mais comum em pacientes com câncer hematológico.¹ A liberação de íons intracelulares, ácidos nucleicos (os quais são metabolizados em ácido úrico), proteínas e demais metabólitos na circulação pode resultar em hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. A deposição de fosfato de cálcio nos túbulos renais e nefropatia por cristais de ácido úrico geralmente levam à insuficiência renal aguda, uma das manifestações clínicas mais comuns. Podem ocorrer também arritmias cardíacas e convulsões devido a distúrbios eletrolíticos.²

O quadro de SLT geralmente se inicia após terapia citotóxica em pacientes com linfomas de alto grau, principalmente Linfoma de Burkitt, e leucemia linfoblástica aguda. No entanto, SLT pode ocorrer espontaneamente e em outros tipos de tumor com alta taxa proliferativa ou alta sensibilidade à quimioterapia.

Em 2004, Cairo e Bishop criaram uma definição que permitiu classificar SLT em duas categorias: uma baseada em dados laboratoriais e outra baseada nas manifestações clínicas.³ A SLT laboratorial está presente se dois ou mais valores séricos de ácido úrico, potássio, fosfato e cálcio estiverem acima ou abaixo do normal e se houver uma mudança de 25% nos 3 dias antes início da terapia ou 7 dias após o início do tratamento. Já a SLT clínica é reconhecida quando há presença de uma ou mais dentre as seguintes complicações: insuficiência renal (aumento de 0,3 mg/dL nos níveis de creatinina ou oligúria); arritmias cardíacas ou morte súbita; ou convulsões.⁴ Contudo, esta classificação acaba por excluir SLT espontânea já que requer que o paciente tenha iniciado terapia (quimioterapia, radioterapia ou terapia hormonal). O esquema proposto por Cairo e Bishop também possibilita graduar, em uma escala de 0 a 5, SLT de acordo com a gravidade do quadro com base nas complicações clínicas.⁵

A patogênese dessa doença decorre da liberação de grandes quantidades de potássio, fosfato e ácido úrico na circulação sistêmica, quantidade esta muito maior do que o rim tem capacidade de filtrar. Há, portanto, uma sobrecarga renal por esses

metabólitos e conseqüente acúmulo dessas substâncias nos túbulos renais. Assim, a principal manifestação clínica é a insuficiência renal aguda.

Os ácidos nucleicos são metabolizados em hipoxantina, depois em xantina e por último em ácido úrico que, por sua vez, leva a hiperuricemia com conseqüente lesão renal por formação intrarrenal de cristais e por mecanismos que não necessariamente envolvem cristalização, como vaso constricção renal, alteração da autoregulação, diminuição do fluxo renal, oxidação e inflamação. Níveis elevados de solutos, baixa solubilidade do ácido úrico em água, fluxo urinário reduzido são fatores que favorecem o surgimento de cristais e refletem diretamente na gravidade do quadro.¹

A concentração de fósforo em células tumorais é quatro vezes maior do que em células normais. Logo, a ruptura dessas células na SLT leva a hiperfosfatemia com hipocalcemia secundária resultante da precipitação de cristais de fosfato de cálcio nos túbulos renais e demais tecidos.⁶ Fosfato de cálcio pode precipitar em qualquer parte do corpo, sendo o risco de calcificação ectópica mais elevado naqueles pacientes que recebem cálcio intravenoso. Arritmias graves podem ocorrer quando há depósito dessa substância no coração, podendo levar inclusive ao óbito. Hipocalcemia também pode frequentemente ocasionar sintomas neurológicos como, câimbras, tetania e convulsões.⁴

Além disso, hipercalemia e acidose são conseqüências importantes da destruição das células tumorais. Supõe-se que o estresse devido à radioterapia ou quimioterapia pode reduzir os níveis de ATP e resultar em um vazamento de potássio para fora das células tumorais antes mesmo da lise completa. Quanto à acidose láctica, estudos mostraram que esta pode ser causada por perda do potencial de membrana mitocondrial durante a apoptose.⁶

Os fatores de risco para SLT dependem de fatores vinculados ao paciente, à patologia de base, à bioquímica e ao tratamento. Por exemplo, idade maior que 65 anos, desidratação, lesão renal preexistente, uropatia obstrutiva, hiperuricemia prévia, elevados níveis de desidrogenase láctica, LDH elevado e, como mencionado anteriormente, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt, tumores rapidamente progressivos e mais sensíveis a quimioterapia compõem fatores de alto risco.⁷ Os consensos e diretrizes indicam que tumores sólidos conferem baixo risco para lise tumoral, a não ser que este seja muito volumoso ou altamente sensível a quimioterapia. Nesse caso, o risco é

considerado intermediário.⁸ No entanto, vale ressaltar que SLT espontânea também pode ocorrer em tumores sólidos, assim como em tumores metastáticos.⁹

O tratamento consiste principalmente em hidratação vigorosa, com monitoramento do balanço hídrico visando a melhor excreção de ácido úrico e fosfatos pela urina, além da diluição dos demais solutos na corrente sanguínea. Em alguns casos, pode-se administrar diuréticos associados. Infusão de glicose juntamente com insulina de ação rápida resultam na entrada de potássio nos compartimentos intracelulares, reduzindo a hipercalemia.² Além da infusão de líquidos, utiliza-se Rasburicase, uma forma recombinante da urato oxidase que promove o catabolismo do ácido úrico em alantoína, muito mais solúvel. Estudos comprovaram que a rasburicase reduz drasticamente a concentração do ácido de 577 para 60 μ mol/L no período de 4 horas de terapia.⁶ Ao degradar o ácido úrico e acelerar o catabolismo dos seus precursores, a rasburicase aumenta a produção de peróxido de hidrogênio, sendo portanto contraindicada em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) devido ao maior risco de anemia hemolítica nessa população.¹⁰

A prevenção da SLT visa evitar as manifestações clínicas complicadas e se inicia com a avaliação do risco de lise tumoral. Identificado tal risco, inicia-se hidratação preventiva com intuito de melhorar o fluxo glomerular para que o rim seja capaz de filtrar e excretar os metabólicos no caso de uma iminente ruptura celular disseminada. Em pacientes com risco intermediário, deve-se adicionar Alopurinol, um competidor inibitório da xantina oxidase que bloqueia a conversão de hipoxantina em xantina e, por fim, ácido úrico. No entanto, o Alopurinol apenas previne a formação de mais ácido úrico, mas não reduz a quantidade sérica de ácido úrico já existente. Por esse motivo, ele não é a melhor escolha para o tratamento da SLT. ¹¹

Reconhecendo-se a importância clínica da referida síndrome, caracterizada como emergência oncológica, é válido ressaltar que o conhecimento das causas que levam a este quadro é de extrema relevância para a prática médica, influenciando diretamente na prevenção, diagnóstico e manejo da SLT.

IV. METODOLOGIA

O trabalho em questão é uma revisão sistemática da literatura. Para tal, foram pesquisados artigos nas bases de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>) e Scielo (<http://www.scielo.br/>) nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordem as causas da Síndrome de Lise Tumoral em adultos. Foram utilizados os descritores (("Tumor Lysis Syndrome"[Mesh]) AND ("Tumor Lysis Syndrome/complications"[Mesh] OR "Tumor Lysis Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Tumor Lysis Syndrome/epidemiology"[Mesh] OR "Tumor Lysis Syndrome/etiology"[Mesh] OR "Tumor Lysis Syndrome/pathology"[Mesh] OR "Tumor Lysis Syndrome/physiopathology"[Mesh])) AND "Adult" no PubMed.

Uma vez obtidos os artigos resultantes dessa pesquisa, foi feita a leitura de todos os resumos disponíveis para triagem inicial e eliminação de artigos que fossem idênticos ou que não estivessem dentro dos critérios de inclusão. Depois dessa etapa, houve seleção leitura dos artigos na íntegra para avaliar a elegibilidade dos que fossem relevantes para o tema estudado. Em seguida, foram escolhidos os artigos finais para análises e conclusões.

Os critérios de inclusão consistem em artigos publicados no período de 2010 a 2015, em idiomas inglês, espanhol e português, com relevância para o estudo e texto disponível na íntegra.

Foram desconsiderados editoriais, cartas ao editor, capítulos de livros, revisões não sistemáticas, estudos em idiomas diferentes do português, espanhol ou inglês, estudos realizados em animais e artigos com conteúdo considerado irrelevante para o estudo ou que tenham sido publicados fora do período estipulado.

Por não se tratar de pesquisa direta com seres humanos, este estudo não necessitou de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa e de consentimento livre esclarecido assinado.

V. RESULTADOS

De acordo com a busca pelos descritores mencionados na metodologia e considerando apenas artigos publicados no período entre 2010 e 2015 e com o texto disponível na íntegra, foram encontrados 199 artigos no total, dos quais 93 foram inicialmente selecionados pelo título. O método de inclusão e exclusão dos artigos estão descritos a seguir.

Na base de dados Pubmed, foram encontrados 166 artigos como resultado dessa busca, dos quais 85 foram selecionados após análise do título e resumo. Após leitura destes, obteve-se 14 artigos, que preenchem os critérios de inclusão e apresentavam informações relevantes para este trabalho, a serem incluídos no presente estudo.

Na base de dados LILACS, foram encontrados 33 artigos de acordo com os critérios de busca já descritos na metodologia, dos quais 8 foram selecionados pelo título e resumo. Após a leitura dos mesmos, apenas 1 artigo foi incluído na seleção final dos artigos deste trabalho.

Na base de dados Scielo não foram achados artigos com os descritores pré-determinados na metodologia deste estudo.

Por fim, foram selecionados 15 artigos no final do processo, os quais compõe o objeto de estudo e de onde partirão os resultados do presente trabalho. Estes foram lidos novamente na íntegra para confirmação dos critérios de inclusão e exclusão e para garantir a pertinência e compatibilidade com os objetivos deste trabalho.

Após a leitura criteriosa dos 15 artigos resultantes da revisão da literatura, expostos no quadro 1, foram analisadas as variáveis pertinentes ao presente trabalho e destrinchados os resultados obtidos.

Quadro 1. Lista de artigos selecionados para o trabalho.

Autor	Título	Revista	Ano	Tipo de estudo
Dar L, Gendelman O, Amital H.	Tumor lysis syndrome presenting in a patient with metastatic melanoma treated with radiation therapy	The Israel Medical Association Journal	2014	Estudo de caso
Norberg SM, Oros M, Birkenbach M, Bilusic M.	Spontaneous tumor lysis syndrome in renal cell carcinoma: a case report	Clinical Genitourinary Cancer	2014	Estudo de caso
Mehrzad R, Saito H, Frahn Z, Feinstein A.	Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with metastatic hepatocellular carcinoma	Medical Principles and Practice	2014	Estudo de caso
Mouallem M, Zemer- Wassercug N, Kugler E, Sahar N, Shapira- Frommer R, Schiby G.	Tumor lysis syndrome and malignant melanoma	Medical Oncology	2013	Estudo de caso
Dai T, Friedman EW, Barta SK.	Ruxolitinib withdrawal syndrome leading to tumor lysis	Journal of Clinical Oncology	2013	Estudo de caso
Boikos SA, Forde PM, Chatterjee S, Hann CL.	Tumor Lysis Syndrome in limited-stage small-cell lung câncer	Journal of Clinical Oncology	2013	Estudo de caso

CONTINUA

Quadro 1. [continuação]

Nakazawa H, Nishina S, Mimura Y, Kawakami T, Senoo Y, Sakai K, Nakazawa K, Kitano K.	Tumor lysis syndrome in a chronic lymphocytic leukemia patient with pleural effusion after oral fludarabine and cyclophosphamide therapy	International Journal of Hematology	2014	Estudo de caso
Hua J, Iwaki Y, Inoue M, Hagihara M	Tumor lysis syndrome soon after treatment with hydroxyurea followed by nilotinib in two patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia	International Journal of Hematology	2013	Estudo de caso
Kekre N, Djordjevic B, Touchie C.	Spontaneous tumour lysis syndrome	Canadian Medical Association Journal	2012	Estudo de caso
Liberopoulos EN, Kei AA, Elisaf MS	Lysis syndrome during therapy of visceral leishmaniasis	Infection	2012	Estudo clínico e epidemiológico
Doi M, Okamoto Y, Yamauchi M, Naitou H, Shinozaki K.	Bleomycin-induced pulmonary fibrosis after tumor lysis syndrome in a case of advanced yolk sac tumor treated with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) chemotherapy	International Journal of Hematology	2011	Estudo de caso
Honda K, Saraya T, Tamura M, Yokoyama T, Goto H	Tumor lysis syndrome and acquired ichthyosis occurring after chemotherapy for lung adenocarcinoma	Journal of Clinical Oncology	2011	Estudo de caso

CONTINUA

Quadro 1. [continuação]

Rodriguez-Reimundes E, Perazzo F, Vilches AR	Síndrome de lisis tumoral em um paciente con cancer de riñon tratado con sunitinib	Medicina (Buenos Aires)	2011	Estudo de caso
Hiraizumi Y, Kamoi S, Inde Y, Kurose K, Ohaki Y, Takeshita T.	A case of tumor lysis syndrome following chemotherapy for a uterine epithelioid leiomyosarcoma with focal rhabdomyosarcomatous differentiation	The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	2011	Estudo de caso
D'Alessandro V, Greco A, Clemente C, Sperandeo M, De cata A, Di Micco C, Maiello E, Vendemiale G.	Severe spontaneous acute tumor lysis syndrome and hypoglycemia in patient with germ cell tumor	Tumori	2010	Estudo de caso

Os artigos analisados investigam as causas da Síndrome de Lise Tumoral (SLT) em adultos, tanto suas causas orgânicas (como as doenças que os pacientes apresentavam ao serem diagnosticados com SLT), quanto as causas não relacionadas à doença (como o tipo de tratamento utilizado que desencadeou o processo de SLT).

O quadro 2 descreve o perfil dos pacientes estudados em cada artigo de acordo com a idade em anos e com o sexo. Hua et al. relatou dois casos de SLT, sendo que o paciente do primeiro caso tinha 47 anos e o paciente do segundo caso, 44, ambos do sexo masculino.¹² O estudo de Mouallem et al. também descreveu dois casos distintos de SLT em indivíduos do sexo masculino, no qual o paciente do primeiro caso possuía 68 anos de idade e o segundo paciente 69 anos.¹³ Já Liberopoulos et al. realizou um estudo com 10 pacientes e apresentou a média de idade entre eles de 47 anos, esta variava entre 22 e 73 anos. Este grupo era composto por 6 pessoas do sexo masculino e 4 do sexo feminino.¹⁴

Quadro 2. Perfil dos pacientes que participaram dos estudos de acordo com a idade e o sexo

Autor, Ano	Idade	Sexo
Dar L et al, 2014	65	Masculino
Nakazawa H et al, 2014	78	Feminino
Norberg SM et al, 2014	56	Masculino
Mehrzad R et al, 2014	70	Masculino
Boikos SA et al, 2013	70	Feminino
Dai T et al, 2013	70	Feminino
Hua J et al, 2013	Caso 1: 47	Masculino
	Caso 2: 44	Masculino
Mouallem M et al, 2013	Caso 1: 68	Masculino
	Caso 2: 69	Masculino
Kekre N et al, 2012	76	Masculino
Liberopoulos EN et al, 2012	Média de idade dos pacientes: 47	6 Masculino/4 Feminino
Doi M et al, 2011	23	Feminino
Hiraizumi Y et al, 2011	36	Feminino
Honda K et al, 2011	61	Masculino
Rodriguez-Raimundes E et al, 2011	62	Não informado
D'Alessandro V et al, 2010	22	Masculino

A fim de alcançar o objetivo de descrever as principais causas de síndrome de lise tumoral no adulto, as causas foram separadas em dois grupos: de acordo com a causa orgânica (ou doença), exposto no quadro 3, e de acordo com a causa não relacionada à doença, contemplado no quadro 4. Após essa divisão, a análise também foi realizada separadamente. Dentre os 15 artigos encontrados, dois estudos apresentaram o caso de dois pacientes cada, portanto considera-se um total de 17 casos. Um dos estudos foi realizado com 10 pacientes, mas como não houve descrição detalhada de cada paciente, será considerado como um único caso para fins de análise.

Dentre os artigos analisados, 23,5% dos casos de SLT (equivalente a 4 casos) ocorreram em pacientes com doenças hematológicas. Nakazawa et al. descreveu um caso de leucemia linfóide crônica, Hua et al. relatou um caso de leucemia mielóide crônica e Dai et al. apresentou um caso de mielofibrose após a ocorrência de policitemia vera.^{12,15,16} Uma porcentagem de 17,6% foi observada em doenças do sistema reprodutor presentes em 3 casos, com um relato de tumor do saco vitelino ovariano realizado por Doi et al., um caso de sarcoma de útero apresentado por Hiraizumi et al. e um coriocarcinoma (tumor de células germinativas) descrito por D'Alessandro et al.^{17,18,19}

O número de casos de SLT desencadeados por doenças renais corresponde a 11,8% do total de casos, sendo um caso de um paciente com carcinoma de célula renal metastático publicado por Norberg et al e um paciente com adenocarcinoma de rim, relatado por Rodriguez-Reimundes et al.^{20,21} Da mesma forma, dois casos de doença do fígado foram analisados, ambos com pacientes acometidos por carcinoma hepatocelular (CHC). Mehrzad et al. descreveu um caso de CHC metastático enquanto que Kekre et al. relatou um caso sem ocorrência de metástase.^{8,22} Semelhantemente, doenças do pulmão e doença da pele foram descritos por 2 casos cada. Boikos et al. descreveu um caso de carcinoma de pequenas células do pulmão e Honda et al. relatou um caso de adenocarcinoma de pulmão.^{23,24} Os três casos de doença de pele foram representados por melanomas, compondo 17,6% dos resultados, publicados por Dar et al. e Mouallem et al. respectivamente.^{13,25}

Apenas um caso (5,9%) abordou uma doença sistêmica com foco não definido, e, portanto, não foi classificada em um sistema específico, sendo descrito um caso de leishmaniose visceral desencadeando SLT por Liberopoulos et al.¹⁴

Quadro 3. Doenças que causam síndrome de lise tumoral

Causas orgânicas por sistema	Número de casos relatados (%)
Doenças hematológicas	4 (23,5)
Doenças renais	2 (11,8)
Doenças do sistema reprodutor	3 (17,6)
Doenças do fígado	2 (11,8)

CONTINUA

Quadro 3. [continuação]

Doenças do pulmão	2 (11,8)
Doenças da pele	3 (17,6)
Doença sistêmica com foco não definido	1 (5,9)

Após a análise das doenças que causam síndrome de lise tumoral, foram analisadas as variáveis não relacionadas à doença. Do total de 17 casos de SLT, 6 (equivalentes a 35,3%) ocorreram de forma espontânea. Ou seja, não houve administração de drogas ou realização de processos terapêuticos que induzissem a lise tumoral. Já um caso (5,9%) descrito por Dar et al. mostrou o aparecimento dos sintomas de SLT após o paciente ser submetido ao tratamento com radioterapia.²⁵ Nos demais casos (58,8%), a SLT foi desencadeada após a administração de quimioterapia com drogas diversas. Mouallem et al. descreveu um caso de SLT após uso de dacarbazine, enquanto que Rodriguez-Reimundes et al. relatou um caso induzido por uso de sunitinib.^{13,21}

A combinação de cisplatina e etoposida como escolha terapêutica foi discutida em dois casos, descritos por Boikos et al. e Doi et al, respectivamente.^{17,23} Vale ressaltar que neste último, além de cisplatina e etoposida, foi administrado bleomicina ao paciente. A ciclofosfamida foi a droga de escolha em dois casos, sendo associada a fludarabine oral no estudo de Nakazawa et al., e a vincristine e actinomycin-D no artigo de Hiraizumi et al.^{15,18} O caso de leishmaniose visceral foi tratado com amphotericin B lisossomal no estudo de Liberopoiulos et al, o qual levou ao desenvolvimento de SLT.¹⁴ Hua et al, no entanto, descreveu a combinação de hidroxíureia e nilotinib como escolhas terapêuticas que levaram à ocorrência de lise tumoral.¹² Já o paciente apresentado por Dai et al. evoluiu com SLT devido à uma descontinuação do tratamento com ruxolitinib.¹⁶

Quadro 4. Causas de síndrome de lise tumoral não relacionadas à doença

Causas não relacionadas à doença	Número de casos relatados (%)
Casos espontâneos	6 (35,3)
Após radioterapia	1 (5,9)
Após quimioterapia	10 (58,8)

Além da análise das causas propriamente ditas, consta como objetivo deste estudo a classificação destas em neoplasias malignas, neoplasias benignas e causas não neoplásicas. Como é possível observar no quadro 5, a maioria absoluta dos casos (94,1%) corresponde a neoplasias malignas e apenas um caso abordou uma causa não neoplásica, a leishmaniose visceral descrita por Liberopoulos et al.¹⁴ Nenhum caso de neoplasia benigna foi relatado dentre os artigos analisados neste trabalho.

Quadro 5. Classificação das causas de síndrome de liste tumoral

Classificação das causas	Número de casos relatados (%)
Neoplasia Malignas	16 (94,1)
Neoplasias Benignas	0
Não neoplásicas	1(5,9)

VI. DISCUSSÃO

De acordo com os resultados deste trabalho, foi possível analisar o perfil epidemiológico dos pacientes que participaram dos estudos. A grande maioria dos casos de Síndrome de Lise Tumoral (SLT) ocorreu em adultos acima de 40 anos de idade e apenas 3 casos ocorreram em adultos jovens. Interessante notar que mais da metade dos casos ocorreu em pessoas do sexo masculino, com uma proporção de aproximadamente 1,7:1 em relação ao sexo feminino.

Há forte registro na literatura sobre os diversos fatores de risco para o desenvolvimento de SLT, os quais envolvem presença de neoplasias hematológicas como linfomas de alto grau e leucemias, tumores altamente proliferativos e cânceres com alta sensibilidade à quimioterapia.^{1,2} Após análise dos resultados, foi possível afirmar que 23,5% dos casos ocorreram em pacientes com doenças hematológicas, constituindo a principal causa orgânica de SLT, como já era esperado com bases em estudos anteriores. Dentre estas doenças hematológicas referidas, foi relatada a ocorrência de leucemia linfóide crônica, leucemia mielóide crônica e mielofibrose após policitemia vera levando a casos de SLT.^{12,15,16}

Logo após as causas hematológicas estão as doenças do sistema reprodutor e as doenças da pele, empatadas como segunda maior causa orgânica de SLT, cada um com 3 casos estudados, equivalendo a 17,6% dos resultados. Foi encontrado um caso de tumor do saco vitelino ovariano, um caso de sarcoma de útero e um coriocarcinoma nos casos com doença do sistema reprodutor.^{17,18,19} Os três casos de doenças da pele foram descritos como melanomas de alta malignidade e metastáticos, o que justificaria o alto risco para desenvolvimento de SLT, apesar desta não ser tão comum em tumores sólidos.²⁵

Em seguida, foram relatados os casos das doenças renais, do pulmão e do fígado representando 13,3% cada, o equivalente a 2 casos por sistema acometido. Os pacientes com acometimento urinário apresentaram um carcinoma de célula renal metastático e um adenocarcinoma de rim. Apesar de SLT em tumores sólidos ser um fenômeno raro, acredita-se que esta condição possa ser subdiagnosticada se não houver uma suspeita com investigação adequada. Apenas 5 casos de SLT em tumores genitourinários (4 de células

germinativas e um de próstata) haviam sido relatados no período anterior àquele previsto nesta revisão, sendo estes os primeiros casos de carcinoma renal documentados na literatura.²⁰ As doenças do sistema respiratório incluíram carcinoma de pequenas células e um adenocarcinoma do pulmão. Devido ao fato de tumor de pulmão ser o tipo de câncer mais prevalente atualmente, poderia se pensar que as causas pulmonares estivessem entre as principais. Pela lógica, se há mais casos de câncer de pulmão, a chance de ter mais casos de SLT em pacientes com essa patologia seria maior. No entanto, o número de casos foi igual ao de doenças renais e do fígado, as quais são menos prevalentes.⁹ Ambos os casos de carcinoma hepatocelular ocorreram em pacientes do sexo masculino com mais de 70 anos de idade. De acordo com a literatura, há apenas 3 casos de carcinoma hepatocelular levando a SLT espontânea registrados, incluindo os abordados neste trabalho.²²

Apenas um caso foi causado por doença sistêmica sem foco definido, levando ao surgimento de SLT decorrente de um quadro de leishmaniose visceral. Este estudo avaliou um total de 10 pacientes, porém não foram especificadas as condições que levaram à ocorrência da SLT (se a mesma foi desencadeada por um processo terapêutico ou se ocorreu de forma espontânea) e, por isso, foi considerado como um único caso a fim de evitar vieses dos resultados.¹⁴ Além desse estudo, há somente um caso de SLT na vigência de leishmaniose visceral registrado na literatura, o qual não foi incluído na presente revisão por não preencher os critérios de inclusão.

Com relação à causa de síndrome de lise tumoral não relacionada à doença, ou seja, analisando as condições terapêuticas que culminaram em uma SLT, os casos foram classificados em três categorias: casos que ocorreram após quimioterapia, casos que ocorreram após radioterapia e casos espontâneos.

Mais da metade dos casos (58,8%) ocorreu após administração de quimioterapia, em concordância com o exposto na literatura. Dentre as drogas utilizadas estavam dacarbazine, sunitinib, amphotericin B lipossomal, hidroxiuréia, nilotinib, cisplatina e etoposida. Deve-se atentar para o fato de que estas duas últimas drogas foram usadas em conjunto, sendo inclusive associada a uma terceira droga, bleomicina, em um dos casos. O uso de imunossupressores também foi utilizado em dois casos, nos quais os pacientes estudados desenvolveram SLT após o uso de ciclofosfamida associado a outras drogas. Importante ressaltar que SLT não ocorre somente devido à administração das drogas, mas

também pode ser desencadeada por uma suspensão do quimioterápico, causando um desequilíbrio de citocinas inflamatórias e consequente lise tumoral, como apresentado no caso descrito por Dai et al em que o paciente cursou com SLT após interrupção do tratamento com ruxolitinib. Há evidências de que a evolução das drogas quimioterápicas, criação de novos agentes terapêuticos e, conseqüentemente, o aumento da sensibilidade tumoral às mesmas têm resultado em uma elevada incidência de SLT nos últimos anos.¹⁵

Os casos que ocorreram de forma espontânea correspondem a mais de um terço dos resultados, ainda que seja descrito na literatura como um fenômeno raro. Todos os pacientes eram acometidos por tumores sólidos e por vezes, o diagnóstico de SLT era feito antes mesmo do diagnóstico da neoplasia, a qual era detectada posteriormente por exames complementares de imagem ou pela autópsia. Nestes casos, o diagnóstico de SLT baseava-se somente nos níveis séricos de eletrólitos. Apenas um dos casos foi relacionado com tratamento com radioterapia em um paciente com melanoma metastático, que geralmente não é dos mais sensíveis à radiação. Na realidade, a radiação foi uma escolha terapêutica paliativa para aliviar as fortes dores do paciente e o desenvolvimento de SLT não era um desfecho esperado nesse estudo.

A SLT é uma emergência oncológica, como já mencionada anteriormente, e, portanto, costuma ocorrer em quadros neoplásicos. Na presente revisão, a maioria absoluta dos casos (94,1%) foi causado por neoplasias malignas, assim como o observado na literatura, enquanto apenas um caso de doença não neoplásica foi descrito dentre os casos analisados. Não houve casos de neoplasias benignas cursando com SLT nos estudos coletados. O fato de neoplasias de alta carga tumoral e com alta taxa de proliferação serem fatores de risco importantes para o surgimento da SLT pode justificar os resultados encontrados.

A principal limitação do presente estudo foi a análise de artigos majoritariamente do mesmo tipo de desenho metodológico. A presença de estudos de variados tipos permite uma leitura mais abrangente do tema e, com isso, apresenta resultados com maior aplicabilidade geral. Ainda assim, os resultados demonstrados neste estudo estavam em concordância com aqueles encontrados na literatura e apresentaram boa evidência científica, mesmo se tratando, em boa parte, de estudos de casos.

VII. CONCLUSÕES

1. Apesar das limitações do estudo, os resultados reforçaram o que havia sido exposto na literatura com relação às causas de síndrome de lise tumoral (SLT);
2. A SLT é mais comum em neoplasias hematológicas, sendo esta a principal causa encontrada, no entanto sua associação com tumores sólidos vem crescendo;
3. A maioria dos casos ocorreu após uso de método terapêutico, principalmente quimioterapia; e
4. Não houve relato de neoplasia benigna cursando com SLT no presente estudo.

VIII. SUMMARY

CAUSES OF TUMOR LYSIS SYNDROME IN ADULTS: SISTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE. Tumor Lysis Syndrome (TLS) is the most common oncologic emergency in patients with hematological cancer, especially in Burkitt's lymphoma and acute lymphoblastic leucemia. TLS happens after a massive tumor cell destruction with the dissemination of it's content into the blood stream. The release of intracellular products such as phosphate, potassium and uric acid have great effects on the body causing hyperphosphatemia, hyperkalemia, hyperuricemia, hypocalcemia and acidosis. These electrolyte and metabolic disorders lead to acute renal failure and neurological and cardiac symptoms, such as seizures and severe arrhythmia, sometimes resulting in death. **Objective:** Review scientific articles published in journals that adressed the causes of tumor lysis syndrome in adults. **Methods:** A sistematic review was performed in the Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>) and Scielo (<http://www.scielo.br/>) databases in English, Spanish and Portuguese in search of articles about the causes of tumor lysis syndrome from 2010 to 2015. The descriptors used were "tumor lysis syndrome" and "adult". **Results:** The research showed 199 articles from which 93 were selected after reading the titles and abstracts. The results were based on the fifteen final articles that met the inclusion criteria. **Discussion:** There were four cases of hematological disease, three cases of reproductive system and skin disease, and two cases of renal, liver and lung disease. There was only one case of visceral leishmaniasis, classified as a non-neoplastic sistemic disease. Most cases occurred after the patient had undergone chemotherapy, and only six cases happened spontaneously. The majority of the cases were caused by malignant tumors and there was no record of benign tumor causing TLS. **Conclusion:** The results showed great similarity with what was found in the literature regarding causes of TLS, despite the limitations of this review.

Key words: 1. Tumor lysis syndrome; 2. Adults

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med*. 2011 Mai;364(19):1844-1854
2. Zojer N, Ludwig H. Hematological emergencies. *Ann Oncol*. 2007 Jan;18(1):145-148
3. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004 Out;127(1): 3-11
4. Mika D, Ahmad S, Guruvayoorappan C. Tumour Lysis Syndrome: Implications for Cancer Therapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(8):3555-60
5. Wilson FP, Berns JS. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Jan;21(1):18-26
6. Darmon M, Malak S, Guichard I, Schlemmer B. Síndrome de lise tumoral: uma revisão abrangente da literatura. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008; 20(3): 278-285
7. Burghi G, Berrutti D, Manzanares W. Síndrome de lisis tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. *Med Intensiva*. 2011 Abr;35(3):170-178
8. Kekre N, Djordjevic B, Touchie C. Spontaneous tumour lysis syndrome. *CMAJ*. 2012 Mai;184(8):913-6
9. Mirrakhimov AE, Ali AM, Khan M, Barbaryan A. Tumor lysis syndrome in solid tumors: an up to date review of the literatura. *Rare Tumors*. 2014 Jun;6(2):5389
10. Sarno J. Prevention and Management of Tumor Lysis Syndrome in adults with malignancy. *J Adv Pract Oncol*. 2013 Mar;4(2): 101-6
11. Salit RB, Bishop MR. The evolving world of Tumor Lysis Syndrome. *Oncol J*. 2011 Abr;25(4): 378-380

12. Hua J, Iwaki Y, Inoue M, Hagihara M. Tumor lysis syndrome soon after treatment with hydroxyurea followed by nilotinib in two patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol*. 2013 ago;98(2):243-6
13. Mouallem M, Zemer-Wassercug N, Kugler E, Sahar N, Shapira-Frommer R, Schiby G. Tumor lysis syndrome and malignant melanoma. *Med Oncol*. 2013;30(3):364
14. Liberopoulos EN, Kei AA, Elisaf MS. Lysis syndrome during therapy of visceral leishmaniasis. *Infection*. 2012 abr;40(2):121-3
15. Nakazawa H, Nishina S, Mimura Y, Kawakami T, Senoo Y, Sakai K, Nakazawa K, Kitano K. Tumor lysis syndrome in a chronic lymphocytic leukemia patient with pleural effusion after oral fludarabine and cyclophosphamide therapy. *Int J Hematol*. 2014 jun;99(6):782-5
16. Dai T, Friedman EW, Barta SK. Ruxolitinib withdrawal syndrome leading to tumor lysis. *J Clin Oncol*. 2013 out;31(29):430-2
17. Doi M, Okamoto Y, Yamauchi M, Naitou H, Shinozaki K. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis after tumor lysis syndrome in a case of advanced yolk sac tumor treated with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2012 out;17(5):528-31
18. Hiraizumi Y, Kamoi S, Inde Y, Kurose K, Ohaki Y, Takeshita T. A case of tumor lysis syndrome following chemotherapy for a uterine epithelioid leiomyosarcoma with focal rhabdomyosarcomatous differentiation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 jul;37(7):947-52
19. D'Alessandro V, Greco A, Clemente C, Sperandeo M, De cata A, Di Micco C, Maiello E, Vendemiale G. Severe spontaneous acute tumor lysis syndrome and hypoglycemia in patient with germ cell tumor. *Tumori*. 2010. 96(6):1040-3
20. Norberg SM, Oros M, Birkenbach M, Bilusic M. Spontaneous tumor lysis syndrome in renal cell carcinoma: a case report. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 out;12(5):225-7

21. Rodriguez-Reimundes E, Perazzo F, Vilches AR. Síndrome de lisis tumoral en un paciente con cáncer de riñón tratado con sunitinib. *Medicina (B Aires)*. 2011;71(2):158-60
22. Mehrzad R, Saito H, Frahn Z, Feinstein A. Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with metastatic hepatocellular carcinoma. *Med Princ Pract*. 2014;23(6):574-6
23. Boikos SA, Forde PM, Chatterjee S, Hann CL. Tumor Lysis Syndrome in limited-stage small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013 jul;8(7):61-2
24. Honda K, Saraya T, Tamura M, Yokoyama T, Goto H. Tumor lysis syndrome and acquired ichthyosis occurring after chemotherapy for lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2011 dez;29(35):859-60
25. Dar L, Gendelman O, Amital H. Tumor lysis syndrome presenting in a patient with metastatic melanoma treated with radiation therapy. *Isr Med Assoc J*. 2014 jul;16(7):456-7