Oncologia e Hematologia

Edição XIX

Capítulo 49

SÍNDROME DE LISE TUMORAL: PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E MANEJO

CLARA SALLES BIAVASCHI[1]
LUIZA BONDAN MIORANDO[1]
LEONARDO PIZZOLO[1]
CAMILA TORRES DOS SANTOS MECHI[1]
EDUARDA OSELAME DANDREA[1]
GIOVANA PANIZ[1]
GEORGIA NERES BENEDETTI[1]
GUILHERME ROTA KESTERKE[1]
JUAN LIMA RIBAS[1]
JULIA ABEL DE BEM[1]
MATEUS BERTIN MÜLLER[1]
EDUARDO ROBERTSON FERNANDES FARAON[1]
EDUARDO THOMÉ[1]
GIOVANNA HANNAUI LUCIANO[1]
RAQUEL SALLES[2]

[1]Universidade de Caxias do Sul (UCS).
[2]Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

Palavras-chave: *Síndrome de Lise Tumoral; Emergências Oncológicas; Rasburicase.*

DOI 10.59290/0220969440

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A síndrome da lise tumoral (SLT) é uma complicação potencialmente grave de neoplasias, especialmente hematológicas, caracterizada pela rápida destruição celular e consequente liberação de conteúdo intracelular na circulação. Pode ocorrer espontaneamente em tumores de crescimento rápido ou após tratamento antineoplásico, sendo mais frequente em doenças como linfoma de Burkitt, leucemias agudas e outros linfomas, embora também possa ocorrer em tumores sólidos (LINDSAY, 2025; RAHMANI *et al.*, 2019; CHAN *et al.*, 2025).

A lise celular provoca hiperuricemia, hiperpotassemia e hiperfosfatemia, além de hipocalcemia, podendo resultar em arritmias, manifestações neurológicas e injúria renal aguda. O aumento do ácido úrico e do fósforo pode contribuir para a deposição de cristais nos túbulos renais, levando à elevação da creatinina e comprometimento da função renal. O diagnóstico baseia-se nas alterações laboratoriais e clínicas, conforme os critérios de Cairo-Bishop (CAIRO; BISHOP, 2004).

Este capítulo aborda a fisiopatologia, os fatores de risco, a estratificação, o diagnóstico, a prevenção e o manejo da SLT, além de suas principais complicações e perspectivas atuais, visando à identificação e intervenção precoces (LINDSAY, 2025; RAHMANI *et al.*, 2019; CAIRO; BISHOP, 2004; CHAN *et al.*, 2025).

MÉTODO

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre a síndrome da lise tumoral, abrangendo fisiopatologia, fatores de risco, diagnóstico, prevenção, tratamento e complicações. Foram consultados artigos científicos, revisões, diretrizes e consensos disponíveis nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e *Google Scholar*, utilizando os descritores “síndrome da lise tumoral” e “*tumor lysis syndrome*”, isoladamente e em associação com os termos “*pathophysiology*”, “*prevention*” e “*management*”. Foram priorizadas publicações relevantes e atualizadas, complementadas por referências clássicas sobre o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A SLT é uma emergência metabólica decorrente da destruição maciça de células tumorais e consequente liberação de conteúdo intracelular na circulação. Esse processo provoca hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia, além de hipocalcemia, podendo desencadear arritmias, manifestações neurológicas e injúria renal aguda (IRA) (HOWARD *et al.*, 2011; HOWARD *et al.*, 2024).

A lise tumoral pode ocorrer espontaneamente, sobretudo em neoplasias de alta proliferação e grande volume, como o linfoma de Burkitt e as leucemias agudas, ou ser induzida por quimioterapia, radioterapia e terapias-alvo. Na forma induzida, a destruição celular ocorre de maneira rápida e sincronizada, promovendo liberação maciça de potássio, fósforo e ácidos nucleicos, geralmente nas primeiras 12 a 72 horas após o tratamento (HOWARD *et al.*, 2011; DURANI; HOGAN, 2020).

O potássio liberado pelas células pode causar alterações na condução cardíaca e arritmias potencialmente fatais. A hiperfosfatemia promove a ligação do fosfato ao cálcio, resultando em hipocalcemia e manifestações neuromusculares, além de favorecer a precipitação de fosfato de cálcio nos rins. Paralelamente, a degradação de DNA e RNA gera hipoxantina, xan-

tina e, finalmente, ácido úrico, cuja baixa solubilidade favorece a formação de cristais e a obstrução tubular (HOWARD *et al.*, 2024; BARBAR; JAFFER SATHICK, 2021).

A IRA constitui uma das principais complicações da TLS e resulta principalmente da precipitação de cristais de ácido úrico e fosfato de cálcio, associada à inflamação e lesão tubular. A redução da filtração glomerular diminui a excreção desses metabólitos, intensificando suas alterações séricas e estabelecendo um ciclo de agravamento da síndrome (HOWARD *et al.*, 2011; HOWARD *et al.*, 2024).

Fatores de risco e estratificação

A SLT é uma complicação metabólica causada pela destruição rápida de células tumorais, com liberação de seu conteúdo intracelular na circulação. Ocorre principalmente em pacientes com neoplasias hematológicas de alta carga tumoral, elevada taxa de proliferação e grande sensibilidade ao tratamento, como linfomas altamente proliferativos e leucemias agudas. Entretanto, também pode ocorrer em neoplasias tradicionalmente consideradas menos quimiossensíveis, especialmente após radioterapia ou uso de glicocorticoides. Os fatores de risco para o desenvolvimento da SLT podem ser divididos em três grupos: relacionados ao tumor, ao paciente e ao tratamento (CAIRO *et al.*, 2010; JONES *et al.*, 2015; HOWARD *et al.*, 2024).

Fatores relacionados ao tumor

Entre os fatores relacionados ao tumor, destaca-se a alta carga tumoral, caracterizada por uma massa tumoral ≥ 500 g em adultos ou ≥ 300 g/m² de superfície corporal em crianças. Também são importantes a elevada taxa de proliferação celular e a alta sensibilidade à quimioterapia, pois aumentam a velocidade de destruição das células tumorais após o início do tratamento. Outros fatores incluem LDH e leucometria elevadas, além de envolvimento renal pelo tumor (CAIRO *et al.*, 2010; JONES *et al.*, 2015; HOWARD *et al.*, 2024).

Fatores relacionados ao paciente

Entre os fatores relacionados ao paciente, destacam-se a disfunção renal preexistente e a desidratação, que reduzem a capacidade de eliminação dos produtos liberados pela lise celular. Alterações metabólicas prévias, como hiperuricemia, hiperfosfatemia e hiperpotassemia, também aumentam o risco. Além disso, são considerados fatores de risco a idade avançada, acidose urinária, hipotensão, sexo masculino e o uso de medicamentos que aumentam os níveis de ácido úrico. A exposição a nefrotoxinas também pode contribuir para o desenvolvimento da síndrome ao comprometer a função renal (CAIRO *et al.*, 2010; JONES *et al.*, 2015; HOWARD *et al.*, 2024).

Fatores relacionados ao tratamento

O próprio tratamento antineoplásico pode atuar como gatilho da SLT, pois terapias altamente eficazes e de ação rápida podem provocar uma destruição celular intensa em um curto período. Quando a quantidade de conteúdo intracelular liberada supera a capacidade de eliminação do organismo, principalmente pelos rins, ocorre o acúmulo de ácido úrico, potássio e fosfato.

O risco é maior com regimes citorredutores intensivos, especialmente quando há grande carga tumoral antes do início do tratamento. O sequenciamento da terapia também pode influenciar: iniciar um agente altamente citotóxico sem redução prévia da massa tumoral pode aumentar o risco em comparação com estratégias de redução gradual da carga tumoral. Um exemplo importante é o venetoclax, inibidor seletivo

de BCL-2, que promove a ativação da via apoptótica e pode causar lise celular muito rápida. Por isso, seu uso exige escalonamento gradual da dose (*step-up dosing*) e medidas de prevenção da SLT, especialmente em pacientes de maior risco. Interações medicamentosas que aumentam a concentração do venetoclax, como aquelas envolvendo inibidores potentes do CYP3A4, também podem potencializar esse risco. A associação com outros agentes antineoplásicos pode ainda aumentar a intensidade da citotoxicidade.

Portanto, os fatores relacionados ao tratamento representam um risco iatrogênico associado à velocidade e à magnitude da destruição celular, e não uma predisposição intrínseca do tumor ou do paciente. Esse aspecto explica a necessidade de estratégias preventivas, como escalonamento de dose, monitorização intensiva, hidratação e profilaxia adequada, conforme o risco individual (CAIRO *et al.*, 2010; JONES *et al.*, 2015; HOWARD *et al.*, 2024).

Classificação de risco

Segundo o consenso de Cairo *et al.* (2010), os pacientes são estratificados em baixo, intermediário ou alto risco para SLT. Essa classificação considera principalmente as características da neoplasia, a carga tumoral e a função renal, além de fatores que podem modificar o risco durante o tratamento (CAIRO *et al.*, 2010; JONES *et al.*, 2015; HOWARD *et al.*, 2024).

A avaliação começa pela identificação de SLT laboratorial, caracterizada pela presença de pelo menos duas alterações metabólicas entre ácido úrico, potássio e fosfato, conforme os critérios estabelecidos. Na ausência de SLT laboratorial, determina-se o risco basal da neoplasia, considerando seu tipo e subtipo, taxa de proliferação, sensibilidade ao tratamento e indicadores de carga tumoral (**Quadro 49.1**), como estádio da doença, presença de doença bulky, leucometria e níveis de LDH. Por fim, avalia-se a função renal e o envolvimento dos rins, que podem modificar a categoria inicialmente atribuída. Assim, disfunção renal preexistente, desidratação, hipotensão, exposição a nefrotoxinas ou infiltração renal pelo tumor podem elevar o risco final (CAIRO *et al.*, 2010; JONES *et al.*, 2015; HOWARD *et al.*, 2024).

Dessa forma, a avaliação da SLT deve ser compreendida de maneira sequencial: identifica-se inicialmente a presença da síndrome, determina-se o risco basal relacionado à neoplasia e à carga tumoral e, posteriormente, consideram-se as condições renais e os fatores relacionados ao tratamento que possam aumentar o risco. Essa abordagem permite definir a intensidade das medidas de prevenção e monitorização necessárias para cada paciente (CAIRO *et al.*, 2010; JONES *et al.*, 2015; HOWARD *et al.*, 2024).

Diagnóstico e classificação

O diagnóstico da SLT não se baseia em um único exame ou achado isolado, mas na identificação de um conjunto característico de distúrbios metabólicos (hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia) decorrentes da destruição maciça de células neoplásicas, associados ou não a repercussões clínicas de órgão-alvo (HOWARD *et al.*, 2011; HOWARD *et al.*, 2024). Para uniformizar esse reconhecimento e permitir comparabilidade entre estudos, Cairo e Bishop propuseram, em 2004, um sistema de classificação que permanece o instrumento mais amplamente validado e adotado pelas diretrizes hematológicas internacionais, incluindo a atualização mais recente da *British Society for Haematology* (CAIRO; BISHOP, 2004; CHAN *et al.*, 2025).

Quadro 49.1 Categorias de risco para síndrome de lise tumoral por tipo de neoplasia

Categoria de risco	Leucemias	Linfomas	Outros	Fatores modificadores
Alto risco	LLA/LMA com leucócitos ≥100 × 10⁹/L	Linfoma de Burkitt/linfoblástico (doença avançada, ou LDH ≥2× LSN e/ou doença bulky mesmo em estádio inicial); linfomas de alto grau em estádio avançado (III/IV) com LDH ≥2× LSN e/ou bulky	—	Disfunção renal basal ou infiltração renal eleva qualquer categoria [1-4]
Risco intermediário	LLA/LMA com leucócitos <100 × 10⁹/L; LLC com leucócitos ≥50 × 10⁹/L ou em uso de terapias-alvo (ex.: venetoclax)	Linfomas de alto grau em estádio inicial (I/II) com LDH >LSN e/ou bulky; linfoma de Burkitt/ linfoblástico em estádio inicial com LDH <2× LSN	Neuroblastoma, tumor de células germinativas, carcinoma de pequenas células do pulmão	LDH elevado e ácido úrico elevado ao diagnóstico aumentam o risco [2]
Baixo risco	LMC; LLC (na maioria dos casos, sem os fatores acima)	Linfomas indolentes (linfocítico pequeno, folicular, zona marginal, MALT, manto não-blastoide, cutâneo de células T); linfomas de alto grau em estádio inicial com LDH normal e sem bulky	Tumores sólidos em geral, mieloma com alquilantes/IMiD/inibidor de proteassoma/ anticorpo	— [2-3]

Classificação de Cairo-Bishop: síndrome de lise tumoral laboratorial e clínica

O sistema de Cairo-Bishop estrutura-se em duas categorias diagnósticas hierárquicas e sequenciais: a síndrome de lise tumoral laboratorial (SLT-L), que traduz exclusivamente as alterações bioquímicas mensuráveis, e a síndrome de lise tumoral clínica (SLT-C), que representa a expressão de dano orgânico secundário a essas alterações e cuja definição pressupõe, obrigatoriamente, a confirmação prévia da SLT-L (CAIRO; BISHOP, 2004).

Define-se SLT-L pela presença de duas ou mais das quatro alterações bioquímicas dentre ácido úrico, potássio, fósforo e cálcio, documentadas em um mesmo período de 24 horas dentro da janela que se estende de três dias antes a sete dias após o início da terapia citorredutora, desde que o paciente esteja recebendo hidratação intravenosa adequada (CAIRO; BISHOP, 2004; CAIRO *et al.*, 2010). Cada parâmetro pode ser considerado alterado tanto pelo valor absoluto quanto pela variação relativa de 25% em relação ao basal, critério particularmente útil em pacientes cujos valores de base já se encontram fora da faixa de referência, como ocorre na insuficiência renal crônica prévia (**Quadro 49.2**) (JONES *et al.*, 2015; CHAN *et al.*, 2025). A hipercalemia deve ser sempre confirmada em amostra não hemolisada antes de motivar intervenção, dado o risco de pseudo-hipercalemia por lise celular in vitro (HOWARD *et al.*, 2024).

A SLT clínica, por sua vez, é definida pela presença concomitante de SLT laboratorial e de ao menos uma manifestação de disfunção orgânica não atribuível a outra causa: elevação da creatinina sérica (≥1,5 vez o limite superior da normalidade [LSN]), arritmia cardíaca ou morte súbita, e/ou convulsão (CAIRO; BISHOP, 2004). A gravidade dessas manifestações é graduada de 0 a 5, de forma análoga aos critérios de toxicidade do *National Cancer Institute*, sendo o grau final determinado pela manifestação de maior intensidade entre os três domínios avaliados (**Quadro 49.3**) (CAIRO *et al.*, 2010;

PERISSINOTTI *et al.*, 2023). Essa classificação derivou do sistema de Hande e Garrow e foi validada em populações pediátricas e adultas, consolidando-se como referência em ensaios clínicos (CHAN *et al.*, 2025).

Quadro 49.2 Critérios laboratoriais de Cairo-Bishop para SLT (necessários dois ou mais critérios)

Parâmetro	Critério diagnóstico	Variação em relação ao basal
Ácido úrico	≥8,0 mg/dL (476 µmol/L)	Aumento ≥25%
Potássio	≥6,0 mmol/L	Aumento ≥25%
Fósforo	≥4,5 mg/dL (1,45 mmol/L) — adulto	Aumento ≥25%
Cálcio	≤7,0 mg/dL (1,75 mmol/L)	Redução ≥25%

Fonte: Adaptado de CAIRO & BISHOP, 2004; CHAN *et al.*, 2025.

Quadro 49.3 Graduação de Cairo-Bishop da SLT clínica (LSN = limite superior da normalidade)

Grau	Creatinina sérica	Arritmia cardíaca	Convulsão
0	≤1,5 × LSN	Ausente	Ausente
1	1,5 × LSN	Presente; sem necessidade de intervenção	Ausente
2	>1,5 a 3,0 × LSN	Intervenção médica não urgente indicada	Convulsão única, breve, bem controlada
3	>3,0 a 6,0 × LSN	Sintomática, controle incompleto ou dispositivo	Com alteração da consciência; mal controlada
4	>6,0 × LSN	Risco de morte	Prolongada, repetitiva ou refratária
5	Óbito	Óbito	Óbito

Fonte: Adaptado de CAIRO & BISHOP; 2004.

Howard *et al.* (2011) propuseram uma modificação, exigindo que as alterações laboratoriais ocorram no mesmo intervalo de 24 horas, dispensando o critério de variação percentual e recomendando o cálcio corrigido pela albumina, por considerar que a variação relativa pode gerar diagnósticos de relevância discutível quando os valores basais já estão alterados. Apesar disso, tanto a diretriz britânica quanto o consenso Delphi norte-americano mantêm a classificação original de Cairo-Bishop como padrão de referência, reservando a proposta de Howard como ferramenta complementar de identificação precoce (PERISSINOTTI *et al.*, 2023; CHAN *et al.*, 2025).

Estadiamento complementar da gravidade da lesão renal aguda

A lesão renal aguda (LRA) constitui a complicação mais frequente e o principal determinante prognóstico da SLT clínica; entretanto, a graduação de Cairo-Bishop caracteriza sua gravidade exclusivamente por múltiplos do LSN da creatinina sérica, parâmetro populacional que não considera a função renal basal individual nem o débito urinário. Por esse motivo, as diretrizes mais recentes recomendam que a classificação de Cairo-Bishop seja complementada pela aplicação sistemática dos critérios KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) para o estadiamento formal da LRA associada à SLT (CHAN *et al.*, 2025; HOWARD *et al.*, 2024). Segundo o KDIGO, o Estágio 1 corresponde a creatinina sérica entre 1,5

e 1,9 vez o valor basal, ou aumento absoluto ≥0,3 mg/dL em 48 horas, e/ou débito urinário <0,5 mL/kg/h por 6 a 12 horas; o Estágio 2, a creatinina entre 2,0 e 2,9 vezes o basal, e/ou débito urinário <0,5 mL/kg/h por ≥12 horas; e o Estágio 3, a creatinina ≥3,0 vezes o basal, elevação absoluta ≥4,0 mg/dL, ou necessidade de terapia renal substitutiva (TRS), e/ou débito urinário <0,3 mL/kg/h por ≥24 horas, ou anúria por período ≥12 horas.

A combinação dos dois sistemas é relevante na prática: enquanto a graduação de Cairo-Bishop situa a SLT clínica em um espectro coparável de gravidade global, o estadiamento KDIGO acrescenta sensibilidade para a detecção precoce da disfunção renal, inclusive antes que a creatinina atinja múltiplos elevados do LSN. A diretriz britânica mais recente reforça que, na SLT, o limiar para indicação de TRS deve ser mais baixo do que o habitualmente empregado em outras etiologias de LRA, dado o caráter dinâmico e imprevisível da liberação contínua de metabólitos tumorais: hipercalemia, hiperfosfatemia ou hipocalcemia refratárias associadas a oligúria/anúria devem motivar discussão precoce com nefrologia ou terapia intensiva, sem aguardar os critérios convencionais de outras etiologias de LRA (CHAN *et al.*, 2025). O uso conjunto dos critérios de Cairo-Bishop e do estadiamento KDIGO constitui, assim, a abordagem diagnóstica e classificatória mais completa e atualizada disponível para a SLT.

Prevenção

A prevenção é o principal pilar do manejo da SLT, devido à gravidade de suas complicações e à dificuldade de tratá-las após sua instalação. Antes do início da terapia antineoplásica, os pacientes devem ser estratificados em baixo, intermediário ou alto risco, considerando características da neoplasia, como tipo, proliferação e carga tumoral; condições do paciente, especialmente função renal e alterações metabólicas basais; e o potencial lítico do tratamento, com destaque para agentes como o venetoclax (HOWARD *et al.*, 2024; CAIRO *et al.*, 2010; PERISSINOTTI *et al.*, 2023).

A hidratação intravenosa é a principal medida de suporte e deve ser iniciada, idealmente, 24 a 48 horas antes do tratamento, sendo mantida durante o período de maior risco. A expansão volêmica aumenta o fluxo renal e a excreção de ácido úrico e eletrólitos, reduzindo o risco de precipitação de cristais. Também devem ser evitados medicamentos nefrotóxicos. A alcalinização urinária de rotina não é recomendada, devido ao risco de precipitação de fosfato de cálcio (HOWARD *et al.*, 2024; CAIRO *et al.*, 2010).

O controle da hiperuricemia é realizado principalmente com alopurinol ou rasburicase, conforme o risco. O alopurinol reduz a formação de novo ácido úrico e é utilizado sobretudo na profilaxia de pacientes de baixo ou intermediário risco, enquanto a rasburicase promove rápida degradação do ácido úrico já presente, sendo indicada principalmente para pacientes de alto risco ou com hiperuricemia estabelecida. A rasburicase é contraindicada em pacientes com deficiência de G6PD pelo risco de hemólise e metemoglobinemia. O febuxostate constitui alternativa ao alopurinol em determinadas situações, embora apresente menor evidência para substituição da rasburicase em pacientes de alto risco (HOWARD *et al.*, 2024; PERISSINOTTI *et al.*, 2023).

A monitorização deve ser proporcional ao risco, com acompanhamento seriado de eletrólitos, ácido úrico, função renal, LDH, balanço hídrico e débito urinário. Pacientes de alto risco necessitam de vigilância mais intensiva, especialmente nas primeiras 24 a 48 horas após o iní-

cio do tratamento. A estratificação deve ser reavaliada a cada ciclo, considerando alterações na carga tumoral, função renal e resposta terapêutica. Assim, a prevenção da SLT baseia-se na identificação precoce do risco, hidratação adequada, controle da hiperuricemia e monitorização laboratorial individualizada (HOWARD *et al.*, 2024; CAIRO *et al.*, 2010; PERISSINOTTI *et al.*, 2023).

Manejo clínico e complicações

A SLT constitui uma emergência oncológica caracterizada pela liberação maciça e abrupta de conteúdo intracelular (potássio, fósforo, ácido úrico e ácidos nucleicos) na circulação sistêmica, decorrente da destruição rápida de células malignas, seja de forma espontânea ou secundária à terapia citotóxica. O manejo clínico desta síndrome exige uma abordagem multidisciplinar integrada entre hematologistas, nefrologistas e intensivistas, uma vez que o desequilíbrio metabólico instalado em curto intervalo de tempo é a principal causa de morbimortalidade, seja por arritmias cardíacas letais, seja por lesão renal aguda. Com o controle eficaz da hiperuricemia proporcionado pela rasburicase, a hipercalemia e a hiperfosfatemia passaram a representar os principais desafios terapêuticos na oncologia moderna, sendo esta última atualmente reconhecida como a causa predominante de lesão renal aguda nesse contexto (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; LARSON; PUI, 2025; STUBBS; YU, 2025).

Manejo da hipercalemia

A hipercalemia é a complicação mais temida da SLT, pelo risco de arritmias ventriculares fatais e morte súbita, podendo evoluir em questão de minutos. Essa condição é definida por potássio sérico ≥6,0 mmol/L ou por aumento de 25% em relação ao valor basal do paciente (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; LARSON; PUI, 2025; STUBBS; YU, 2025).

- Monitoramento e vigilância cardíaca: pacientes com potássio ≥6,0 mmol/L, ou em ascensão rápida, devem permanecer sob telemetria cardíaca contínua e ECGs seriados. Alargamento do complexo QRS, perda da onda P, bradicardia e ritmos juncionais são sinais de alerta que indicam risco iminente de evento arrítmico; ondas T apiculadas isoladas exigem vigilância estrita, mas não indicam necessariamente evento agudo em curso. Deve-se suspender de imediato qualquer suplementação de potássio e evitar fluidos balanceados (como Ringer lactato) que contenham esse íon (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025).

- Estabilização da membrana miocárdica: na presença de alterações eletrocardiográficas (exceto onda T apiculada isolada), administra-se gluconato de cálcio a 10% (1 g IV em 5–10 minutos para adultos; 50–100 mg/kg IV em pediatria). Seu efeito é rápido, porém transitório, e não reduz os níveis séricos de potássio: atua apenas antagonizando sua toxicidade sobre o miocárdio, justificando a associação com medidas de redistribuição e eliminação.

- Redistribuição intracelular: insulina e glicose: 10 unidades de insulina regular associadas a 100 mL de dextrose a 50% IV promovem o influxo celular de potássio, com efeito esperado dentro de 15 a 30 minutos e monitorização glicêmica estrita pelo risco de hipoglicemia (em pediatria: 0,1 U/kg de insulina com 2 mL/kg de dextrose a 25%); beta-agonistas: salbutamol nebulizado (10–20 mg em adultos; 0,1–0,3 mg/kg em crianças) potencializa o efeito da insulina na redistribuição do potássio, atuando por via independente; bicarbonato de sódio: considerado apenas na presença de acidose metabólica grave concomitante (45–50 mEq IV), uma vez que seu uso isolado tem eficácia limitada na redução aguda do potássio.

- Eliminação e excreção: diuréticos de alça, como a furosemida, quando a função renal e a volemia permitirem. A remoção gastrointestinal pode ser obtida com ligantes de potássio — resinas de troca (poliestirenossulfonato de cálcio ou sódio) ou agentes mais recentes, como o ciclosilicato de zircônio sódico e o patiromer, com início de ação mais previsível. Potássio ≥ 7,0 mmol/L ou hipercalemia refratária constituem indicação absoluta de diálise imediata, sendo a hemodiálise o método de escolha nesse cenário pela rapidez em remover o potássio circulante (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; LARSON; PUI, 2025).

Manejo da hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia resulta da liberação maciça de fosfato intracelular, cujas concentrações nas células malignas podem ser até quatro vezes superiores às normais. É definida por fósforo sérico ≥1,45 mmol/L (4,5 mg/dL) em adultos ou ≥2,1 mmol/L (6,5 mg/dL) em crianças. O principal risco é a precipitação de cristais de fosfato de cálcio nos túbulos renais e em tecidos moles, fenômeno crítico quando o produto cálcio-fósforo (Ca × P) excede 60 mg^2/dL^2. Esse processo culmina em lesão renal aguda de padrão obstrutivo e contribui para a hipocalcemia secundária, por consumo do cálcio ionizado (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; STUBBS; YU, 2025; LARSON; PUI, 2025).

- Hiper-hidratação vigorosa: constitui o pilar fundamental do tratamento, tanto na prevenção quanto no manejo da hiperfosfatemia estabelecida, com o objetivo de maximizar a depuração renal do fosfato e diluir sua concentração tubular. Deve-se manter fluxo urinário de aproximadamente 100 $mL/m^2/h$, correspondendo a um volume de cerca de 3 L/m^2/dia em adultos e de até 4 L/m^2/dia em crianças, conforme o estado clínico e a função renal. É imperativo que nenhum suplemento de potássio ou fosfato seja adicionado aos fluidos de hidratação, e o balanço hídrico deve ser monitorado rigorosamente para evitar sobrecarga volêmica, sobretudo em pacientes com reserva cardíaca ou renal limitada (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; STUBBS; YU, 2025; LARSON; PUI, 2025).

A alcalinização urinária não é recomendada, pois diminui drasticamente a solubilidade do fosfato de cálcio, favorecendo sua precipitação renal e agravando tanto a lesão renal aguda quanto a hipocalcemia (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025).

- Quelantes de ferro: ligantes de fosfato, como sevelamer e carbonato de lantânio, têm eficácia limitada na fase aguda, já que a sobrecarga é endógena e massiva, e não dietética. O hidróxido de alumínio (50–150 mg/kg/dia) pode ser usado por curtos períodos, evitando-se em pacientes com insuficiência renal pelo risco de toxicidade. A diálise deve ser iniciada precocemente em casos graves, progressivos (≥3,2 mmol/L) ou associados a oligúria e hipocalcemia sintomática, preferindo-se métodos contínuos, como a hemofiltração venovenosa contínua (CVVH), que evitam o efeito rebote observado após a hemodiálise intermitente (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; STUBBS; YU, 2025; LARSON; PUI, 2025).

Manejo da hipocalcemia

A hipocalcemia geralmente é secundária à hiperfosfatemia (por precipitação e consumo de cálcio ionizado) e à redução da síntese renal de calcitriol, deve ser manejada com extrema cautela (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; STUBBS; YU, 2025; LARSON; PUI, 2025).

- Tratamento seletivo: apenas casos sintomáticos (tetania, parestesias, convulsões, arritmias cardíacas ou prolongamento significativo

do intervalo QT) devem ser tratados; pacientes assintomáticos não devem receber suplementação de cálcio, mesmo com níveis séricos baixos (BOCIEK; LUNNING, 2025).

- Risco reposição iatrogênica: a correção agressiva do cálcio em vigência de hiperfosfatemia pode precipitar fosfato de cálcio em rins, coração e tecidos moles, agravando a lesão orgânica já instalada e criando um ciclo de piora tanto renal quanto cardiovascular (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; STUBBS; YU, 2025; LARSON; PUI, 2025).

- Intervenção terapêutica: indicado, utiliza-se gluconato de cálcio IV na menor dose eficaz para alívio dos sintomas (1 g em adultos; 50–100 mg/kg em pediatria), infundido lentamente e sob monitorização cardíaca contínua, dado o risco de arritmias associado à infusão rápida de cálcio (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; LARSON; PUI, 2025).

Complicações clínicas da síndrome de lise tumoral

A LRA na SLT é uma complicação grave e multifatorial, decorrente da liberação massiva de detritos celulares na circulação. Classicamente, a disfunção renal é atribuída à precipitação intratubular de cristais de ácido úrico e fosfato de cálcio nos néfrons distais, gerando obstrução luminal e colapso do fluxo urinário. Entretanto, mecanismos independentes de cristais têm papel igualmente relevante: a lise celular libera histonas extracelulares correlacionadas com a gravidade da LRA, e o ácido úrico solúvel ativa a imunidade inata via receptor Toll-like 4 (TLR4), estimulando citocinas pró-inflamatórias como IL-1β e ICAM-1. Esse cenário se reconfigurou na era do uso preventivo de rasburicase: ao depurar rapidamente o ácido úrico plasmático, o fármaco deslocou a hiperfosfatemia aguda para o centro do quadro, tornando-a o principal fator nefrotóxico e preditor de LRA atualmente; níveis de fósforo sérico acima de 6,6 mg/dL (2,1 mmol/L) representam o limiar crítico de nefrotoxicidade (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; STUBBS; YU, 2025; LARSON; PUI, 2025).

Esse comprometimento renal não ocorre isoladamente: o extravasamento rápido de eletrólitos intracelulares gera graves repercussões cardiovasculares e neuromusculares. Hipercalemia aguda e hipocalcemia profunda alteram os potenciais de membrana de células musculares e do tecido de condução cardíaco, elevando o risco de parada cardiorrespiratória súbita. No ECG, a hipercalemia manifesta-se por ondas T altas e simétricas, progredindo para alargamento de PR e QRS, bradicardia e ritmos juncionais instáveis, exigindo monitoramento telemétrico contínuo. A hipocalcemia, exacerbada pela quelação do cálcio pelo excesso de fosfato, prolonga o intervalo QT, podendo precipitar torsades de pointes; no sistema neuromuscular, causa tetania, espasmos e convulsões. É importante diferenciar esses distúrbios da pseudo-hipercalemia, artefato laboratorial comum em hiperleucocitose extrema (leucócitos >100.000/μL) por lise mecânica das células ex vivo durante coleta ou centrifugação; tratar essa condição simulada pode induzir hipocalemia grave e arritmias iatrogênicas (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; LARSON; PUI, 2025).

Indicações de diálise e abordagens terapêuticas

Dada a rapidez e imprevisibilidade do quadro eletrolítico, a decisão de iniciar terapia de substituição renal (TSR) deve ser antecipada em relação a outras causas de LRA. A TSR é indicada diante do esgotamento das medidas conservadoras: hipercalemia grave refratária (K^+ >6,0 mEq/L com alterações eletrocardio-

gráficas), hiperfosfatemia progressiva intratável, hipocalcemia sintomática refratária e sobrecarga hídrica com anúria/oligúria. Como a liberação de eletrólitos intracelulares é contínua e imprevisível após a lise massiva, o atraso na diálise pode levar a picos hipercalêmicos catastróficos em poucas horas. Pacientes com queda progressiva do débito urinário e piora das escórias nitrogenadas devem ser discutidos preemptivamente com nefrologia e terapia intensiva (BOCIEK; LUNNING, 2025; CHAN *et al.*, 2025; LARSON; PUI, 2025;).

Entre as modalidades, a hemodiálise intermitente (HDI) e as terapias contínuas (CVVH/CVVHD) têm papéis complementares. A HDI é altamente eficiente na remoção emergencial de potássio e ácido úrico (redução de cerca de 50% do urato por sessão de 6h). Já o fósforo, predominantemente intracelular, depende mais do tempo de diálise para depuração adequada, por isso as modalidades contínuas são preferíveis na hiperfosfatemia extrema, evitando o "rebote" pós-HDI, permitindo remoção de até 10 g/dia e oferecendo melhor estabilidade hemodinâmica em pacientes críticos. A diálise peritoneal é contraindicada na SLT pelo baixo *clearance* de ácido úrico (<10 mL/min) e pela frequente coexistência de massas tumorais intra-abdominais volumosas. A descontinuação da TSR baseia-se na recuperação da TFG, estabilização eletrolítica espontânea e retorno de débito urinário adequado. O estudo multicêntrico STOP-TLS demonstrou que o início precoce de rasburicase (até 12h do diagnóstico) reduz significativamente a progressão para LRA dialítica e a mortalidade global, reforçando que o intervalo entre a lise celular e a intervenção (farmacológica ou dialítica) é determinante para o desfecho (SHENOY *et al.*, 2026).

Desafios e perspectivas atuais

A síndrome de lise tumoral constitui uma complicação que gera risco de vida aos pacientes oncológicos. Essa situação pode ocorrer após administração de terapia quimioterápica ou espontaneamente em neoplasias malignas com alta taxa de proliferação. Desde 2015, quando foi publicada a diretriz da Sociedade Britânica de Hematologia), houve diversos avanços nas terapias contra neoplasias hematológicas, as quais podem levar ao desenvolvimento de SLT. A partir disso, houve algumas atualizações na diretriz (CHAN *et al.*, 2025; HOWARD *et al.*, 2024).

A SLT também ocorre em pacientes que não estão fazendo uso de terapias sistêmicas, como radioterapia e quimioterapia tecal, por isso, medidas para reduzir o risco de evolução, como hidratação, uso de medicamentos uricosúricos, educação do paciente, evitar drogas nefrotóxicas, monitoramento e uso de pré-tratamentos que impeçam o aumento da doença, devem ser incluídas no dia a dia desses indivíduos (CHAN *et al.*, 2025; HOWARD *et al.*, 2024).

Os medicamentos uricosúricos utilizados atualmente são alopurinol, febuxostat e rasburicase. O uso de rasburicase é recomendado para aqueles pacientes com alto risco de STL, ou para aqueles que possuem risco intermediário, mas não podem tomar inibidores da xantina oxidase, ou em casos onde é necessária terapia imediata e os níveis de urato são altos (CHAN *et al.*, 2025; HOWARD *et al.*, 2024).

Idealmente, todos pacientes que receberão rasburicase devem ser testados para deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD), pois há um risco de desenvolvimento de anemia hemolítica ou metahemoglobinemia, principalmente aqueles que possuem maior probabilidade devido sua origem étnica - ascendência africana, mediterrânea ou asiática (CHAN *et al.*, 2025; HOWARD *et al.*, 2024).

No entanto, esse medicamento requer alguns cuidados, para que possa ser utilizado de forma adequada, tanto para tratamento, quanto para profilaxia dos pacientes oncológicos: rasburicase deve ser disponibilizado em qualquer ambiente clínico que trate regularmente pacientes que possam necessitar do medicamento (1B); rasburicase deve estar disponível para administração dentro de uma hora da prescrição (1B); Os centros devem considerar a disponibilidade de rasburicase em geladeiras de suprimentos de emergência. Ambas as concentrações (1,5 e 7,5 mg/mL) devem ser disponibilizadas e de fácil acesso (1B); Quando o rasburicase é utilizado em ambiente não especializado, a política organizacional deve garantir que os riscos associados ao tratamento tardio sejam destacados e que informações e suporte adicionais sejam fornecidos em cada ocasião (2B); Os profissionais de saúde responsáveis pela prescrição, fornecimento e administração do rasburicase devem estar cientes dos riscos associados a atrasos no tratamento e quando aumentar as preocupações (1B) (CHAN *et al.*, 2025; HOWARD *et al.*, 2024; HUPAA-UFAL, 2024).

No Brasil, a rasburicase é encontrada em hospitais públicos que são referência no tratamento onco-hematológico, mas é reservada para casos de risco elevado, sobretudo de disfunção renal ou hiperuricemia grave prévia. A primeira linha para manejo dos pacientes com SLT ou profilaxia é a hidratação venosa vigorosa combinada com alopurinol.

Por ser um medicamento que não está incorporado na lista de cobertura obrigatória do SUS, em algumas instituições, é necessário realizar um pedido à Secretaria da Saúde do Estado para requisição administrativa emergencial ou empréstimo de rede pública (CHAN *et al.*, 2025; HOWARD *et al.*, 2024; HUPAA-UFAL, 2024).

CONCLUSÃO

A SLT constitui uma emergência oncológica grave, caracterizada por alterações metabólicas decorrentes da rápida lise de células tumorais. Sua ocorrência está particularmente associada a neoplasias de elevada taxa proliferativa e grande carga tumoral, tornando fundamental a identificação precoce dos pacientes em risco. O manejo da SLT deve se basear na estratificação de risco, no reconhecimento precoce e na implementação de medidas preventivas e/ou terapêuticas. A hidratação intravenosa adequada, o monitoramento seriado dos parâmetros metabólicos e da função renal e o emprego de agentes uricosúricos constituem medidas centrais na prevenção e no tratamento da síndrome. Dessa forma, é possível reduzir a morbimortalidade desses pacientes.

No contexto brasileiro, a disponibilidade da rasburicase permanece concentrada nos serviços referência em onco-hematologia, sendo utilizada principalmente em situações de maior risco. Esse cenário reforça a importância da padronização de protocolos entre instituições do país, da organização dos fluxos assistenciais e da garantia de acesso aos recursos necessários para a prevenção e o tratamento à toda população.

Em síntese, a SLT é uma complicação potencialmente evitável e tratável, desde que seu risco seja reconhecido antes do início da terapia antineoplásica e que as medidas preventivas sejam instituídas de maneira adequada. Dessa forma, o aprimoramento contínuo dos protocolos institucionais, a ampliação do acesso aos recursos terapêuticos e a adoção de práticas centradas na segurança do paciente constituem elementos fundamentais para a redução da morbimortalidade relacionada à síndrome de lise tumoral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELLOS, I. *et al.* Febuxostat administration for the prevention of tumour lysis syndrome: a meta-analysis. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, v. 44, p. 525, 2019. doi: 10.1111/jcpt.12839.

BOCIEK, R.G.; LUNNING, M. Tumor lysis syndrome. The New England Journal of Medicine, v. 393, p. 1104, 2025. doi: 10.1056/NEJMra2300923.

CAIRO, M.S.; BISHOP, M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. British Journal of Haematology, v. 127, p. 3, 2004. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x.

CAIRO, M.S. *et al*. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. British Journal of Haematology, v. 149, p. 578, 2010. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08143.x.

CHAN, Y.L.T. *et al.* British Society for Haematology updated guidelines for the diagnosis and management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies: a focus on patient safety. British Journal of Haematology, v. 207, p. 1248, 2025. doi: 10.1111/bjh.70092.

COIFFIER, B. *et al*. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. Journal of Clinical Oncology, v. 26, p. 2767, 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0177.

DOWNEY, A.I. *et al.* Síndrome de lisis tumoral. Medicina, v. 79, p. 516, 2019.

HOWARD, S.C. *et al*. Tumour lysis syndrome. Nature Reviews Disease Primers, v. 10, p. 58, 2024. doi: 10.1038/s41572-024-00542-w.

JONES, G.L. *et al*. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. British Journal of Haematology, v. 169, p. 661, 2015. doi: 10.1111/bjh.13403.

LINDSAY, A.B. *et al.* Tumor lysis syndrome. Emergency Medicine Clinics of North America, v. 43, p. 453, 2025. doi: 10.1016/j.emc.2025.04.002.

PERISSINOTTI, A.J. *et al.* Expert consensus guidelines for the prophylaxis and management of tumor lysis syndrome in the United States: results of a modified Delphi panel. Cancer Treatment Reviews, v. 120, p. 102603, 2023. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102603.

RAHMANI, B. *et al.* Current understanding of tumor lysis syndrome. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy, v. 37, p. 537, 2019. doi: 10.1002/hon.2668.

SHENOY, T. *et al.* Early treatment with rasburicase and risk of kidney replacement therapy and death in adults with tumour lysis syndrome: emulated target trial. BMJ, v. 394, e100040, 2026. doi: 10.1136/bmj-2026-100040.

SPINA, M. *et al.* FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. Annals of Oncology, v. 26, p. 2155, 2015. doi: 10.1093/annonc/mdv317.