

## SÍNDROME DA LISE TUMORAL

### TUMOR LYSIS SYNDROME

Caroline Rech<sup>1</sup>, Elvino Barros<sup>2</sup>

#### RESUMO

A síndrome da lise tumoral é caracterizada por complicações metabólicas e desenvolvimento de insuficiência renal aguda, em geral ocorrendo em pacientes com neoplasias linfoproliferativas e após o início do tratamento quimioterápico. A hiperuricemia é o distúrbio metabólico mais característico, ocorrendo também hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipercalemia. A insuficiência renal é decorrente principalmente da deposição de urato nos túbulos renais. Hidratação vigorosa e administração de alopurinol constituem o manejo principal da síndrome. Identificação precoce e instituição de medidas preventivas são importantes para que se evite o desenvolvimento de dano renal.

**Unitermos:** Lise tumoral, hiperuricemia, doenças hematológicas, insuficiência renal.

#### ABSTRACT

Tumor lysis syndrome is characterized by metabolic derangements and development of acute renal failure, generally occurring in patients with lymphoproliferative malignancies after chemotherapy initiation. Hyperuricemia is the most characteristic metabolic abnormality, with presence of hyperphosphatemia, hypocalcemia and hyperkalemia as well. Renal failure mainly results from urate deposition on renal tubules. Vigorous hydration and allopurinol administration are the main management options. Early recognition and institution of preventive measures are important to avoid renal impairment.

**Keywords:** Tumor lysis, hyperuricemia, hematologic diseases, renal failure.

---

<sup>1</sup> Médica residente, Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Serviço de Nefrologia, HCPA, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Caroline Rech, Rua Ramiro Barcelos, 1690/103, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 9123.2684. E-mail: carolrech2@yahoo.com.br.

---

## INTRODUÇÃO

A síndrome da lise tumoral, caracterizada por graves complicações metabólicas, é uma emergência oncológica que surge, geralmente, após o início do tratamento de certos processos neoplásicos (1-3), podendo, em alguns casos, ocorrer de forma espontânea antes da instituição do tratamento (3). A rápida elevação dos níveis de ácido úrico é a característica principal da síndrome, acompanhada por hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipercalemia, podendo levar à insuficiência renal aguda (2).

Antes da utilização de terapêuticas como o alopurinol, até 10% dos pacientes com leucemia

linfoblástica aguda desenvolviam a síndrome (4). Dos pacientes em risco para o desenvolvimento de lise tumoral, 25% evoluíam com insuficiência renal e necessidade de suporte dialítico (5-8). Estudos recentes indicam uma redução na incidência de insuficiência renal aguda após a instituição de medidas terapêuticas (9-11).

A patogênese da síndrome inicia-se algumas horas após o início da quimioterapia, quando um grande número de células tumorais sofre lise, liberando seus conteúdos na circulação, de forma a exceder as capacidades hepática e renal de depuração. A deposição de ácido úrico, seus precursores (hipoxantina e xantina) e fósforo nos túbulos renais leva ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda, comprometendo a homeostase

da água, potássio, fósforo, cálcio e outras substâncias (12-15).

A síndrome foi descrita pela primeira vez em 1977 por Crittenden & Ackerman, que relataram o surgimento espontâneo de hiperuricemia e insuficiência renal aguda devido à nefropatia por ácido úrico em um paciente com carcinoma gastrointestinal disseminado (16). Desde então, observou-se que os tumores mais freqüentemente associados à síndrome são aqueles que apresentam alta taxa de replicação celular e que são altamente sensíveis à ação do tratamento quimioterápico. Essas características são encontradas nas neoplasias hematológicas, cujas células contêm em seus núcleos quantidades superiores de ácidos nucléicos e fósforo (17). Assim, pacientes com linfomas pouco diferenciados, como o linfoma de Burkitt, ou com leucemia linfoblástica aguda (e, em menor grau, com leucemia mielóide aguda) apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da síndrome (9,10,17-24). Existem relatos, no entanto, de lise tumoral observada em mieloma múltiplo (25), câncer de mama (26), meduloblastomas, sarcomas (27), neoplasias ovarianas (28) e da vulva (29) e tumores de pequenas células de pulmão (30).

Vários quimioterápicos encontram-se associados ao desenvolvimento da lise tumoral, incluindo cisplatina, etoposide, fludarabina, metotrexate intratecal e paclitaxel (11,31,32). Outros fármacos, como rituximab (33), interferon  $\alpha$  (34), corticosteróides e tamoxifeno (35-38) também têm sido implicados. Há relatos de que também a radioterapia (39) possa induzir a lise tumoral.

Os fatores de risco identificados como preditores de maior incidência de lise tumoral são hiperleucocitose, organomegalia maciça, envolvimento medular pelo tumor, compressão do trato geniturinário com hidronefrose, importante sensibilidade do tumor aos quimioterápicos, níveis de lactato desidrogenase acima de 1.500 U, desidratação, acidose metabólica, hiperfosfatemia, hipotensão e presença de infecção (9,21,40).

A lise tumoral pode também ocorrer de forma espontânea, antes do início de quaisquer tratamentos, tendo sido descrita em casos de leucemia e linfoma (9,18,41,42) e em um caso de carcinoma inflamatório de mama (43). Níveis de ácido úrico acima de 17 mg/dL estão associados ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda (9). Uma distinção importante entre a forma espontânea e a induzida pelo tratamento é que, na forma espontânea, não se observa hiperfosfatemia, uma vez que as células tumorais são capazes de reutilizar o fósforo em seus processos metabólicos. A insuficiência renal ocorre devido à alta produção de ácido úrico pelas células neoplásicas e não secundária à destruição celular (3).

## PATOGÊNESE DA INSUFICIÊNCIA RENAL NA SÍNDROME DA LISE TUMORAL

O mecanismo responsável pelo desenvolvimento de insuficiência renal aguda na síndrome da lise tumoral ainda é pouco compreendido. Especula-se que, uma vez sendo a hiperuricemia a principal alteração metabólica associada à síndrome, a patogênese das alterações renais seja semelhante à de outras formas de nefropatia por ácido úrico (2).

Após o início da quimioterapia, a concentração sérica de ácido úrico aumenta rapidamente, saturando os mecanismos reguladores. Assim, o ácido úrico precipita-se no interior do rim, reduzindo imediatamente a taxa de filtração glomerular e causando oligúria (2). O pH reduzido, que favorece a precipitação do ácido úrico, e a maior concentração dessa substância nos túbulos distais e no sistema coletor tornam-se especialmente vulneráveis à deposição de ácido úrico. A presença de infecção e acidose metabólica favorece o dano renal em decorrência desse mecanismo (2).

A hiperfosfatemia também tem sido implicada na patogênese da insuficiência renal associada à lise tumoral (44-48). A destruição celular promovida pela quimioterapia libera grandes quantidades de fósforo na circulação; como consequência, a concentração sérica de cálcio diminui abruptamente, devido à sua ligação com o fósforo. Os sais de fosfato de cálcio produzidos rapidamente excedem o seu limite de solubilidade, precipitando-se nos tecidos – especialmente nos rins, levando à nefrocalcinose. A ligação do fósforo com o magnésio pode reduzir abruptamente os níveis deste último, exacerbando os efeitos deletérios da hipocalcemia. Após a hiperuricemia, a hiperfosfatemia tem se tornado a indicação mais comum de terapia dialítica em pacientes com insuficiência renal secundária à síndrome da lise tumoral (2,49).

Alguns casos foram observados, ainda, de insuficiência renal aguda induzida por deposição de xantinas nos túbulos renais, secundária ao uso de altas doses de alopurinol (50,51).

## DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de síndrome da lise tumoral em pacientes de alto risco para o desenvolvimento da síndrome que apresentem oligúria e deterioração da função renal, acompanhadas de hiperuricemia marcada (acima de 15 mg/dL) e/ou hiperfosfatemia (acima de 8 mg/dL) (2,3).

A hiperuricemia é detectada 48 a 72 horas após o início do tratamento quimioterápico (1). A análise do sedimento urinário evidencia a presença de cristais de urato, muito embora a ausência desse achado não exclua a presença de nefropatia (1). A excreção urinária aumentada de ácido úrico pode ser demonstrada através da proporção entre a concentração de ácido úrico urinário e a concentração de creatinina urinária em uma amostra de urina – valores acima de 1,0 são diagnósticos de nefropatia por ácido úrico, enquanto que valores entre 0,60 e 0,75 estão presentes em outras formas de insuficiência renal (52,53). Em crianças, o ponto de corte é mais baixo, sendo que valores acima de 0,75 já podem ser sugestivos de nefropatia por ácido úrico (54,55).

A hipercalemia surge de 6 a 72 horas após o início da quimioterapia (24), sendo a manifestação mais grave da síndrome da lise tumoral. Os sintomas associados ao aumento dos níveis séricos de potássio incluem fraqueza, parestesias, espasmos musculares, náuseas, vômitos, diarreia e anorexia. Alterações eletrocardiográficas podem ser detectadas, incluindo alargamento do QRS e ondas T apiculadas. Níveis maiores, em geral acima de 7 mg/dL (ou uma variação maior que 2 mg/dL), podem gerar arritmias cardíacas fatais, devendo ser corrigidos rapidamente (1).

A hiperfosfatemia é detectada de 24 a 48 horas após o início do tratamento. A ligação do fósforo com o cálcio promove, além da deposição de fosfato de cálcio nos túbulos renais, que leva à nefrocalcinose, a redução abrupta nos níveis séricos deste último, podendo resultar em espasmos musculares, tetania, arritmias cardíacas e convulsões (1).

## MANEJO DA SÍNDROME DA LISE TUMORAL

### Hidratação

A expansão do volume plasmático é a intervenção mais importante no manejo da síndrome da lise tumoral (2). A hidratação com solução salina reduz as concentrações de ácido úrico, fosfato e potássio. Recomenda-se que se utilize solução salina hipotônica sem adição de potássio em uma taxa de infusão correspondente a 2-5 L/m<sup>2</sup>/dia (2), devendo ser iniciada 2 dias antes do início do tratamento e mantida por pelo menos 2 a 3 dias após (1,3). O débito urinário deve ser monitorado, mantendo-se igual ou maior que 2,5 L/dia (11); se necessário, pode-se utilizar furosemida ou manitol para garantir diurese adequada (2).

### Alcalinização da urina

A alcalinização da urina aumenta a solubilidade do ácido úrico, diminuindo o risco de precipitação nos tecidos renais (56,57). No entanto, estudos experimentais demonstraram que a instituição de hidratação agressiva obtém melhores resultados do que a alcalinização, também reduzindo o risco de deposição de urato (58). Além disso, a deposição de fosfato de cálcio nos túbulos renais aumenta em pH alcalino, o que não só leva à hipocalcemia, mas também piora a função renal (2,3). Dessa forma, a alcalinização tem sido abandonada como estratégia válida no manejo de pacientes com síndrome da lise tumoral.

### Hipercalemia e hipocalcemia

Os objetivos no tratamento da hipercalemia são a estabilização da membrana cardíaca, o fluxo intracelular de potássio e a redução de seus níveis séricos. A estabilização da membrana cardíaca é obtida com a administração de gluconato de cálcio a 10% (22,23). Infusão de glico-insulina e nebulização com agentes beta2-agonistas contribuem para o influxo intracelular de potássio. A utilização de diuréticos e de resinas trocadoras de íons (como poliestirenosulfonato de sódio) otimizam a excreção do íon (1).

A hipocalcemia assintomática não deve ser tratada, pelo risco de aumentar a precipitação de fosfato de cálcio nos tecidos. Gluconato de cálcio pode ser administrado em casos sintomáticos (1).

### Alopurinol

O alopurinol é um inibidor competitivo da enzima xantina-oxidase (2,3), impedindo a conversão da hipoxantina (de quem é um análogo farmacológico) (58) em ácido úrico. A dose preconizada de alopurinol é de 800 mg/dia (1,3), devendo ser ajustada em pacientes com insuficiência renal (59). Recomenda-se iniciar a medicação em conjunto com a hidratação, pelo menos 2 dias antes do uso de quimioterápicos (3).

Os níveis de ácido úrico começam a cair em 1 a 2 dias após o início do tratamento, atingindo seu nadir em 7 a 10 dias (2). Em decorrência da inibição competitiva realizada pelo alopurinol, observa-se um aumento na concentração de xantina e hipoxantina no sangue e na urina (2,26). Sendo mais solúveis que o ácido úrico, esses compostos podem precipitar-se nos túbulos renais, levando à insuficiência renal aguda (50,60); raros casos, no entanto, foram relatados apresentando essa possível complicação do uso de alopurinol (15).

## Uricase

Uma alternativa ao uso de alopurinol, ainda não disponível em nosso meio, envolve a utilização de uricase (urato oxidase), uma enzima presente na maioria das espécies, à exceção dos primatas, que catalisa a oxidação do ácido úrico à alantoina, uma substância cinco vezes mais solúvel (61,62).

A enzima, em sua forma não-recombinante, tem seu uso aprovado na Europa desde 1975 para o manejo da hiperuricemia e da síndrome da lise tumoral (63-65). Seu uso era limitado, no entanto, em decorrência da alta incidência de anafilaxia (63,66) e da necessidade de administração parenteral. A adição de polietilenoglicol à enzima pode reduzir a incidência de efeitos adversos, mas seu uso ainda encontra-se limitado a estudos em ensaios clínicos (64,65,67).

Uma forma recombinante da uricase, a rasburicase, desenvolvida a partir de fragmentos de DNA complementar de *Aspergillus flavus* (68,69), tem tido sua eficácia em reduzir os níveis séricos de ácido úrico comprovada em diversos ensaios clínicos (51,70-74), alguns deles demonstrando superioridade em relação ao alopurinol (71,73). O controle do ácido úrico parece ser obtido mais rapidamente (4 horas após a primeira dose no estudo de Goldman et al.) (71), com menor taxa de incidência de insuficiência renal ou necessidade de terapia dialítica (71,73). Em julho de 2002, o Food and Drug Administration aprovou o uso de rasburicase para o manejo dos níveis séricos do ácido úrico em pacientes pediátricos com leucemia, linfoma e tumores sólidos, que estejam recebendo quimioterápicos e nos quais se espere o desenvolvimento de síndrome da lise tumoral e subsequente elevação do ácido úrico sérico (75).

## Diálise

A terapia dialítica está indicada em pacientes com síndrome da lise tumoral de difícil manejo ou se distúrbios hidroeletrolíticos graves ocorrerem durante o tratamento. Deve ser instituída no momento em que as medidas conservadoras mostrarem-se ineficazes, de maneira rápida e agressiva (1).

Não existem dados disponíveis comparando as diferentes modalidades técnicas de diálise entre si; no entanto, a diálise peritoneal tem sido abandonada no manejo da síndrome da lise tumoral (2).

O objetivo inicial da diálise é corrigir distúrbios metabólicos potencialmente fatais; o segundo objetivo é a correção da hiperuricemia e da hiperfosfatemia (2). Duas a três sessões de hemodiálise parecem ser suficientes para reverter a hiperuricemia e a nefropatia por ácido úrico (2).

## CONCLUSÃO

A síndrome da lise tumoral é uma condição potencialmente fatal associada ao tratamento de tumores com alta taxa de replicação celular. É causa de distúrbios metabólicos graves, podendo levar à insuficiência renal aguda se não tratada precocemente. A identificação de pacientes em risco para o desenvolvimento da síndrome e a instituição de medidas preventivas reduzem a incidência de complicações metabólicas e de dano renal. Até o momento, hidratação vigorosa e uso de alopurinol parecem ser as melhores alternativas para o tratamento e prevenção da síndrome. Novas terapêuticas para o controle da hiperuricemia, como a utilização de uricase e rasburicase, encontram-se em estudo, podendo trazer benefícios ainda maiores na prevenção da nefropatia por ácido úrico.

## REFERÊNCIAS

1. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med.* 2004;116(8):546-54.
2. Ribeiro RC, Pui CH. Hyperuricemia in patients with cancer. *Am J Cancer* 2002;1(6):409-22.
3. Fernandez PC, Larson RA, Agus ZS. Tumor lysis syndrome. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
4. Frei E 3rd, Bentzel CJ, Rieselbach R, Block JB. Renal complications of neoplastic disease. *J Chronic Dis.* 1963;16:757-76.
5. Seidemann K, Meyer U, Jansen P, et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL: observations from the BFM-trials. *Klin Padiatr.* 1998;210(4):279-84.
6. Stapleton FB, Strother DR, Roy S 3rd, Wyatt RJ, McKay CP, Murphy SB. Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics.* 1988;82(6):863-9.
7. Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 1996;14(4):1252-61.
8. Pui CH. Rasburicase: a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(4):433-42.
9. Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine (Baltimore).* 1981;60(3):218-29.

10. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 1993;94(2):133-9.
11. Razis E, Arlin ZA, Ahmed T, et al. Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia. *Acta Haematol.* 1994;91(4):171-4.
12. Rieselbach RE, Bentzel CJ, Cotlove E, Frei E 3rd, Freireich EJ. Uric acid excretion and renal function in the acute hyperuricemia of leukemia. Pathogenesis and therapy of uric acid nephropathy. *Am J Med.* 1964;37:872-83.
13. Brereton HD, Anderson T, Johnson RE, Schein PS. Hyperphosphatemia and hypocalcemia in Burkitt lymphoma: complications of chemotherapy. *Arch Intern Med.* 1975;135(2):307-9.
14. Ablin A, Stephens BG, Hirata T, Wilson K, Williams HE. Nephropathy, xanthinuria, and orotic aciduria complicating Burkitt's lymphoma treated with chemotherapy and allopurinol. *Metabolism.* 1972;21(8):771-8.
15. Greene ML, Fujimoto WY, Seegmiller JE. Urinary xanthine stones: a rare complications of allopurinol therapy. *N Engl J Med.* 1969;280(8):426-7.
16. Crittenden DR, Ackerman GL. Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma. *Arch Intern Med.* 1977;137(1):97-9.
17. Duerst ML, Jump ME, Osgood EE, Rigas DA. The nucleic acids and other phosphorus compounds of human leukemic leukocytes: relation to cell maturity. *J Lab Clin Med.* 1956;48(3):356-78.
18. Kjellstrand CM, Cambell DC 2nd, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1974;133(3):349-59.
19. Przepiora D, Gonzales-Chambers R. Acute tumor lysis syndrome in a patient with chronic myelogenous leukemia in blast crisis: role of high-dose Ara-C. *Bone Marrow Transplant.* 1990;6(4):281-2.
20. Lotfi M, Brandwein JM. Spontaneous acute tumor lysis syndrome in acute myeloid leukemia? A single case report with discussion of the literature. *Leuk Lymphoma.* 1998;29(5-6):625-8.
21. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome: a review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med.* 1980;68(4):486-91.
22. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol.* 2001;28(2 Suppl 5):3-8.
23. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol.* 2001;38(4 Suppl 10):4-8.
24. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol.* 2000;27(3):322-34.
25. Fassas AB, Desikan KR, Siegel D, et al. Tumor lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1999;105(4):938-41.
26. Drakos P, Bar-Ziv J, Catane R. Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Oncol.* 1994;17(6):502-5.
27. Gold JE, Malamud SC, LaRosa F, Osband ME. Adoptive chemoimmunotherapy using ex vivo activated memory T-cells and cyclophosphamide: tumor lysis syndrome of a metastatic soft tissue sarcoma. *Am J Hematol.* 1993;44(1):42-7.
28. Bilgrami SF, Fallon BG. Tumor lysis syndrome after combination chemotherapy for ovarian cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(7):521-4.
29. Shamseddine AI, Khalil AM, Wehbeh MH. Acute tumor lysis syndrome with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1993;51(2):258-60.
30. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med.* 1997;103(5):363-7.
31. Montalban C, Liano F, Aguilera A. Tumor lysis syndrome after treatment of chronic lymphocytic leukaemia with fludarabine. *Postgrad Med J.* 1994;70(827):651-2.
32. Castro MP, VanAuken J, Spencer-Cisek P, Legha S, Sponzo RW. 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.
33. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev.* 1999;18(4):465-71.
34. Fer MF, Bottino GC, Sherwin SA, et al. Atypical tumor lysis syndrome in a patient with T cell lymphoma treated with recombinant leukocyte interferon. *Am J Med.* 1984;77(5):953-6.
35. Cech P, Block JB, Cone LA, Stone R. Tumor lysis syndrome after tamoxifen flare. *N Engl J Med.* 1986;315(4):263-4.
36. Coutinho AK, de O Santos M, Pinczowski H, Feher O, del Giglio A. Tumor lysis syndrome in a case of chronic lymphocytic leukemia induced by high-dose corticosteroids. *Am J Hematol.* 1997;54(1):85-6.
37. Malik IA, Abubakar S, Alam F, Khan A. Dexamethasone-induced tumor lysis syndrome in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *South Med J.* 1994;87(3):409-11.

38. Sparano J, Ramirez M, Wiernik PH. Increasing recognition of corticosteroid-induced tumor lysis syndrome in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 1990;65(5):1072-3.
39. Fleming DR, Henslee-Downey PJ, Coffey CW. Radiation induced acute tumor lysis syndrome in the bone marrow transplant setting. *Bone Marrow Transplant*. 1991;8(3):235-6.
40. Arseneau JC, Canellos GP, Banks PM, Berard CW, Gralnick HR, DeVita VT Jr. American Burkitt's lymphoma: a clinicopathologic study of 30 cases. I. Clinical factors relating to prolonged survival. *Am J Med*. 1975;58(3):314-21.
41. Veenstra J, Krediet RT, Somers R, Arisz L. Tumour lysis syndrome and acute renal failure in Burkitt's lymphoma. Description of 2 cases and a review of the literature on prevention and management. *Neth J Med*. 1994;45(5):211-6.
42. Jasek AM, Day HJ. Acute spontaneous tumor lysis syndrome. *Am J Hematol*. 1994;47(2):129-31.
43. Sklarin NT, Markham M. Spontaneous recurrent tumor lysis syndrome in breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 1995;18(1):71-3.
44. Zusman J, Brown DM, Nesbit ME. Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1973;289(25):1335-40.
45. Hebert LA, Lemann J Jr, Petersen JR, Lennon EJ. Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *J Clin Invest*. 1966;45(12):1886-94.
46. Allon M, Llach F. Hyperphosphatemia, hypocalcemia, and renal failure in a patient with acute leukemia. *Am J Kidney Dis*. 1988;11(5):442-5.
47. Monballyu J, Zachee P, Verberckmoes R, Boogaerts MA. Transient acute renal failure due to tumor-lysis-induced severe phosphate load in a patient with Burkitt's lymphoma. *Clin Nephrol*. 1984;22(1):47-50.
48. Kaplan BS, Hebert D, Morrell RE. Acute renal failure induced by hyperphosphatemia in acute lymphoblastic leukemia. *Can Med Assoc J*. 1981;124(4):429-31.
49. Pui CH, Jeha S, Irwin D, Camitta B. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. *Leukemia*. 2001;15(10):1505-9.
50. Band PR, Silverberg DS, Henderson JF, et al. Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol. *N Engl J Med*. 1970;283(7):354-7.
51. Andreoli SP, Clark JH, McGuire WA, Bergstein JM. Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: relationship to acute renal failure. *J Pediatr*. 1986;109(2):292-8.
52. Conger JD. Acute uric acid nephropathy. *Med Clin North Am*. 1990;74(4):859-71.
53. Kelton J, Kelley WN, Holmes EW. A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med*. 1978;138(4):612-5.
54. Baldree LA, Stapleton FB. Uric acid metabolism in children. *Pediatr Clin North Am*. 1990;37(2):391-418.
55. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol*. 1995;9(2):206-12.
56. Wilcox WR, Khalaf A, Weinberger A, Kippen I, Klinenberg JR. Solubility of uric acid and monosodium urate. *Med Biol Eng*. 1972;10(4):522-31.
57. Conger JD, Falk SA, Guggenheim SJ, Burke TJ. A micropuncture study of the early phase of acute urate nephropathy. *J Clin Invest*. 1976;58(3):681-9.
58. Conger JD, Falk SA. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest*. 1977;59(5):786-93.
59. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984;76(1):47-56.
60. Lorigan PC, Woodings PL, Morgenstern GR, Scarffe JH. Tumour lysis syndrome, case report and review of the literature. *Ann Oncol*. 1996;7(6):631-6.
61. Brogard JM, Coumaros D, Franckhauser J, Stahl A, Stahl J. Enzymatic uricolysis: a study of the effect of a fungal urate-oxydase. *Rev Eur Etud Clin Biol*. 1972;17(9):890-5.
62. Louyot P, Montet Y, Roland J, Pourel J. Urate oxidase in the treatment of gout and hyperuricemia. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1970;37(12):795-808.
63. Patte C, Sakiroglu O, Sommelet D. European experience in the treatment of hyperuricemia. *Semin Hematol*. 2001;38(4 Suppl 10):9-12.
64. Rozenberg S, Koeger AC, Bourgeois P. Urate-oxydase for gouty arthritis in cardiac transplant recipients. *J Rheumatol*. 1993;20(12):2171.
65. Chua CC, Greenberg ML, Viau AT, Nucci M, Brenckman WD Jr, Hershfield MS. Use of polyethylene glycol-modified uricase (PEG-uricase) to treat hyperuricemia in a patient in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med*. 1988;109(2):114-7.

66. Montagnac R, Schillinger F. Accident anaphylactique lie a l'injection intraveineuse d'urate-oxydase chez une dialysee. *Nephrologie*. 1990;11(4):259.
67. Davis S, Park YK, Abuchowski A, Davis FF. Hypouricaemic effect of polyethyleneglycol modified urate oxidase. *Lancet*. 1981;2(8241):281-3.
68. Leplatois P, Le Douarin B, Loison G. High-level production of a peroxisomal enzyme: *Aspergillus flavus* uricase accumulates intracellularly and is active in *Saccharomyces cerevisiae*. *Gene*. 1992;122(1):139-45.
69. Sanofi-Synthelabo. Elitek™ (Rasburicase) prescribing information (package insert). New York: Sanofi-Synthelabo. 2002. Disponível em: [http://www.sanofi-synthelabous.com/products/pi\\_elitek/pi\\_elitek.html](http://www.sanofi-synthelabous.com/products/pi_elitek/pi_elitek.html).
70. Pui CH, Jeha S, Irwin D, et al. Recombinant urate oxidase (rasburicase, Elitek™) for prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia: updated results of a compassionate use trial (abstract). *Blood*. 2002;100(Part 1):556-7.
71. 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.
72. 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.
73. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer*. 2003;98(5):1048-54.
74. Jeha S, McDonald L, Irwin D, et al. Recombinant urate oxidase (Elitek™) is safe and effective in prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in adult patients (abstract). *Blood*. 2002;100(11):556a.
75. Rose BD, Becker MA. Uric acid renal diseases. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.