

10 INTERCORRÊNCIAS ONCO-HEMATOLÓGICAS

Gabriella Barbosa Nadas

Giuliano Marolla Mucillo

Natália Cardoso da Silva

Viviane Medeiros Silveira

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema10>

INTRODUÇÃO

As doenças onco-hematológicas são patologias que afetam sistematicamente o indivíduo e podem ter, por si só, um alto poder de toxicidade. Além disso, o tratamento dessas afecções – em sua maioria quimioterapia, imunossuppressores e imunobiológicos – aumenta exponencialmente o risco de o paciente sofrer algum tipo de efeito colateral. Dentre as intercorrências onco-hematológicas, citam-se as mais comuns: neutropenia febril, síndrome da lise tumoral, síndrome da veia cava superior e compressão medular.

A neutropenia febril acontece em pacientes oncológicos em uso de terapia citotóxica neoplásica, a qual tem a capacidade de afetar a mielopoiese e a integridade da mucosa gastrointestinal; assim, eles estão sujeitos à invasão e à colonização de patógenos (HERSH; BODEY; NIES; FREIREICH, 1965; SICKLES; GREENE; WIERNIK, 1975; BRASIL, 2016). Nesses pacientes que se tornaram neutropênicos, a magnitude do componente de resposta inflamatória mediada por neutrófilos pode estar mutada, por isso a febre pode ser o único ou o sinal mais precoce de infecção (FREIFELD *et al.*, 2011). Por fim, reconhecer a febre nos estágios iniciais e iniciar a terapia antibacteriana empírica se torna essencial para evitar o processo de sepse e o possível óbito

SUMÁRIO

(HERSH; BODEY; NIES; FREIREICH, 1965; SICKLES; GREENE; WIERNIK, 1975; FREIFELD *et al.*, 2011).

A síndrome da lise tumoral (SLT) é a principal emergência oncológica dos cânceres hematológicos e está associada à alta morbidade e mortalidade (HOWARD; JONES; PUI, 2011). Ela ocorre após o início da terapia citotóxica e consequente destruição abrupta das células tumorais, embora também possa acontecer raramente de forma espontânea (CAIRO; BISHOP, 2004). Os tumores mais frequentemente associados a essa condição são as neoplasias hematológicas agressivas, dentre elas o Linfoma Não Hodgkin (particularmente o subtipo de Burkitt) e a Leucemia Mieloide Aguda. No entanto, pode ocorrer também em outros tipos de tumores com alta taxa de proliferação, grande carga tumoral ou alta sensibilidade à terapia citotóxica (HANDE; GARROW, 1993; JABR, 2005; LINCK; BASARA; TRAN; VUCINIC; HERMANN; HOELZER *et al.*, 2003). Já nos tumores sólidos, ela ocorre de forma extremamente incomum (STILGENBAUER; EICHHORST; SCHETELIG; COUTRE; SEYMOUR; MUNIR *et al.*, 2016).

A síndrome da veia cava superior (SVCS) é um conjunto de sinais e sintomas decorrentes da obstrução do fluxo sanguíneo na veia cava superior. Atualmente, o carcinoma pulmonar é o principal agente causador dessa síndrome, enquanto que as doenças malignas e não malignas do mediastino são a maioria das causas dos casos restantes (WILSON; DETTERBECK; YAHALOM, 2007; CORDEIRO; CORDEIRO, 2002).

Outra complicação das doenças onco-hematológicas é a compressão medular espinhal, que ocorre quando há metástase da neoplasia para a coluna vertebral, ou espaço peridural, ou até mesmo por invasão primária tumoral. É uma emergência médica que, se não tratada, deixa quase todos os pacientes com sequelas. Porém,

com diagnóstico e tratamento precoces, essa complicação pode ser prevenida ou revertida (ABRAHM; BANFFY; HARRIS, 2008).

NEUTROPENIA FEBRIL

DEFINIÇÕES

> Febre

A definição de febre como um indicador de infecção em pacientes neutropênicos variou ao longo dos anos. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (FREIFELD *et al.*, 2011) define a febre em pacientes neutropênicos como uma aferição única, oral, maior ou igual a 38,3°C ou uma temperatura maior ou igual a 38,0°C mantida por mais de uma hora (FREIFELD *et al.*, 2011).

> Neutropenia

A definição de neutropenia pode variar de acordo com a instituição de saúde, mas, de forma geral, pode ser definida como uma contagem absoluta de neutrófilos menor que 1500/mm³ (FREIFELD *et al.*, 2011; UNITED STATES, 2010; TAPLITZ; KENNEDY; BOW *et al.*, 2018; HUGHES; ARMSTRONG; BODEY; BOW; BROWN; CALANDRA *et al.*, 2002).

A neutropenia severa é definida por uma contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³ ou menor que 1000/mm³, com previsão de decaimento em 48 horas para menos que 500/mm³ (FREIFELD *et al.*, 2011; UNITED STATES, 2010; TAPLITZ; KENNEDY; BOW *et al.*, 2018; HUGHES; ARMSTRONG; BODEY; BOW; BROWN; CALANDRA *et al.*, 2002).

> Neutropenia febril

É definida como temperatura oral isolada maior ou igual a 38,3°C, ou maior ou igual a 38,0°C, mantida por mais de uma hora, associada à contagem absoluta de neutrófilos menor que 500cels/mm³ (FREIFELD *et al.*, 2011; HUGHES; ARMSTRONG; BODEY; BOW; BROWN; CALANDRA *et al.*, 2002).

» A primeira febre neutropênica é definida quando ocorre o primeiro episódio de febre após um período de quimioterapia com terapia indutora de neutropenia. Uma febre neutropênica persistente é quando ocorre febre persistente após cinco dias de antibioticoterapia em pacientes neutropênicos de alto risco ou após dois dias de tratamento em pacientes neutropênicos de baixo risco (FREIFELD *et al.*, 2011). A febre neutropênica recrudescente é um episódio febril que ocorre após a queda da temperatura durante a terapia com antibióticos (FREIFELD *et al.*, 2011). A febre neutropênica crônica consiste na contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³, com duração de meses e anos, sendo incluída nessa categoria a febre neutropênica congênita, neutropenia cíclica e neutropenia idiopática (FREIFELD *et al.*, 2011).

Como aferir a temperatura

Não há um método universal preferível para mensurar a temperatura corporal; além disso, os métodos variam dependendo da instituição (CIURARU; BRAUNSTEIN; SULKES; STEMMER, 2008). A temperatura oral é a mais indicada, mas é necessário tomar cuidado com os pacientes sem mucosite oral, nos quais ela é contraindicada devido à dor e à possibilidade de lesão da mucosa (CIURARU; BRAUNSTEIN; SULKES; STEMMER, 2008). A termometria da membrana timpânica é indicada em pacientes com mucosite oral, mas medidas falsamente altas podem ser obtidas, dependendo da orelha de cada paciente, assim como temperaturas mais baixas, de acordo com o nível de cerúmen presente no canal auditivo (DAVIE; AMOORE, 2010; DOEZEMA; LUNT; TANDBERG, 1995). A temperatura axilar também pode apresentar variações (FARNELL; MAXWELL; TAN; RHODES; PHILIPS, 2005; ERICKSON; MEYER; WOO, 1996). Mensurar a temperatura pela via retal não é indicado, pois isso pode levar à lesão do tecido e aumentar o risco de sangramento e de infecções (DAVIE; AMOORE, 2010; FARNELL; MAXWELL; TAN; RHODES; PHILIPS, 2005; ERICKSON; MEYER; WOO, 1996).

FISIOPATOLOGIA

Os fatores que contribuem para a patogênese da neutropenia febril são: os efeitos diretos da quimioterapia na mucosa e no sistema imune; brechas criadas no sistema imune devido à malignidade em questão (tumor, mielodisplasia, etc.) (FREIFELD *et al.*, 2011). Acredita-se que a maioria dos episódios de neutropenia febril se deve à mucosite ocasionada no trato gastrointestinal, decorrente da quimioterapia, pois patógenos da flora intestinal atingem a corrente sanguínea e causam o quadro (FREIFELD *et al.*, 2011). Outras causas comuns de in-

fecção são as obstruções dos canais linfáticos, do trato biliar, dos brônquios, do sistema gastrointestinal e/ou urinário por tumores (FREIFELD *et al.*, 2011).

A deficiência no sistema imune decorrente de desordens hematológicas, em conjunto com o efeito imunossupressor da quimioterapia, também coloca os pacientes em alto risco de infecções (SAFDAR; ARMSTRONG, 2011). O risco para tipos específicos de infecções é influenciado pela natureza da malignidade do paciente e pelas células do sistema humoral ou celular que ela atinge (FREIFELD *et al.*, 2011).

PATÓGENOS

A fonte de infecção é encontrada em cerca de 20-30% dos pacientes (FREIFELD *et al.*, 2011; SCHIMPF; YOUNG; GREENE; VERMEULEN; MOODY; WIERNIK, 1972), sendo que a bacteremia é encontrada em 10-25% dos casos (FREIFELD *et al.*, 2011; SCHIMPF; YOUNG; GREENE; VERMEULEN; MOODY; WIERNIK, 1972). Acredita-se que 80% das infecções sejam provenientes da flora normal do paciente (FREIFELD *et al.*, 2011; SCHIMPF; YOUNG; GREENE; VERMEULEN; MOODY; WIERNIK, 1972). Segundo estudos mais recentes, até os anos de 1980, os patógenos mais prevalentes eram os bacilos Gram-negativos (BODEY; JADEJA; ELTING, 1985). Atualmente, as estatísticas mostram o aumento da incidência dos bacilos Gram-positivos (SIPSAS; BODEY; KONTOYIANNIS, 2005).

Quadro 1 – Principais patógenos encontrados em pacientes com neutropenia febril

Organismos mais comumente encontrados	Organismos menos comuns encontrados	Organismos adicionais
Bactérias Gram-Negativas	Bactérias Gram-Negativas	Fungos
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus spp</i>	Cryptococcus spp
<i>Klebsiella spp</i>	<i>Haemophilus spp</i>	Histoplasma capsulatum
<i>Enterobacter spp</i>	<i>Serratia spp</i>	Coccidioides spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Mucorales
<i>Citrobacter spp</i>	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Pneumocystis jirovecii
<i>Acinetobacter spp</i>	<i>Legionella spp</i>	Vírus
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Moraxella spp</i>	Herpes simples 1,2
Bactérias Gram-Positivas	Bactérias Gram-Positivas	Varicela Zoster
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	<i>Bacillus spp</i>	CMV
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Epstein-Barr
<i>Enterococcus spp</i>	<i>Stomatococcus spp</i>	Herpes Humano 6
<i>Viridans</i>	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Enterovírus
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		VRS
<i>Streptococcus pyogenes</i>		Influenza
Outras bactérias		Parainfluenza
<i>Clostridium difficile</i>		Outros
Anaeróbios		<i>Babesia spp</i>
Mycobactérias		<i>Plasmodium spp</i>
Fungos		<i>Toxoplasma spp</i>
<i>Aspergillus spp</i>		<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Candida spp</i>		<i>Nocardiaspp</i>

Fonte: Adaptado de Freifeld *et al.* (2011).

RISCO DE COMPLICAÇÕES

Para iniciar a avaliação clínica, deve-se entender o risco de o paciente evoluir com complicações (BRASIL, 2016). A frequência e a gravidade das infecções dependem da contagem e da velocidade da queda dos neutrófilos, de anormalidades da função fagocitária e de outros *deficit* da função imunológica, do grau do dano causado pelo tratamento à mucosa e à barreira mucociliar, da história do tratamento, das condições do hospedeiro e do germe específico (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011).

Segue, abaixo, o quadro 2, mas, de forma resumida, pacientes com bom estado geral, sem comorbidades, mucosite, infecção documentada e complicações metabólicas ou orgânicas podem ser consi-

derados de baixo risco (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011). Pacientes com neutropenia crônica grave ou mielodisplasia predominam na classe de alto risco (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011).

Quadro 2 – Estratificação de risco na neutropenia febril

Grupo de risco	Características dos pacientes
Alto risco	Neutropenia grave e prolongada (com nível de neutrófilos menor que 100/mm ³ e por mais de 10 dias; neoplasia de origem hematopoiética; doença primária não controlada; transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH); idade superior a 60 anos; comorbidade significativa ou baixo estado de performance*; sepse/choque, infecção profunda/grave.
Risco intermediário	Quimioterapia intensiva e CTH autólogo para tratamento de tumores sólidos; duração moderada de neutropenia (7-10 dias); comorbidade mínima; estabilidade clínica e hemodinâmica.
Baixo risco	Quimioterapia convencional de tumores sólidos; nenhuma comorbidade; neutropenia de curta duração (menor ou igual a 7 dias); estabilidade clínica e hemodinâmica; febre de origem indeterminada ou infecção não complicada).
*Critério de Toxicidade do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) maior ou igual a 3	

Fonte: A partir de Brasil (2016).

AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Deve-se fazer exame físico e laboratorial do paciente, visando descobrir o sítio de infecção (FREIFELD *et al.*, 2011). Na história clínica, deve-se perguntar sobre o tratamento quimioterápico, a malignidade, os sinais e os sintomas de infecção e sobre o possível sítio da infecção (FREIFELD *et al.*, 2011).

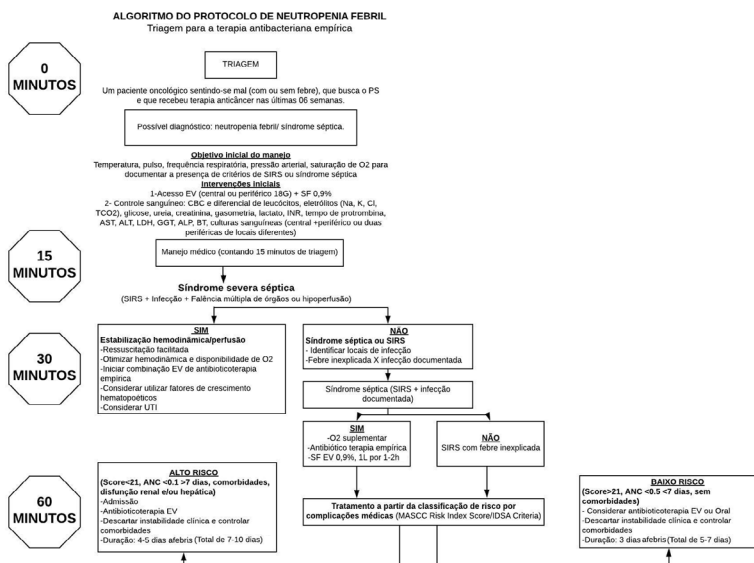
Quanto ao exame físico, dar ênfase à pele, à cavidade oral, à orofaringe, aos pulmões, ao abdômen e à região perianal, em busca de sinais flogísticos (FREIFELD *et al.*, 2011). Quanto aos exames laboratoriais, fazer uma contagem das células sanguíneas completa para avaliar o grau de neutropenia (FREIFELD *et al.*, 2011). A creatinina, a função hepática e os eletrólitos visam definir a comorbidade (FREIFELD

et al., 2011). A cultura sanguínea visa definir o patógeno. Os exames de imagem visam detectar o sítio de infecção (FREIFELD et al., 2011).

TRATAMENTO

Os *guidelines* indicam que após aferir a temperatura de forma confiável e realizar a contagem absoluta de neutrófilos, deve-se realizar a coleta de culturas e iniciar a antibioticoterapia de amplo espectro. Todos os *guidelines* internacionais prezam que a antibioticoterapia seja administrada em, no máximo, 60 minutos após a apresentação do quadro de neutropenia febril.

Algoritmo 1 - Algoritmo tempo-dependente para o manejo inicial de pacientes oncológicos com neutropenia febril e suspeita de sepse



Fonte: Traduzido de *Neutropaenic Fever Protocol Algorithm* (CANCERCARE MANITOBA, 2017).

> Abordagem medicamentosa

Quanto aos antibióticos utilizados, deve-se escolher para o tratamento empírico os de amplo espectro, como já citado anteriormente (FREIFELD *et al.*, 2011). Os *guidelines* indicam o uso de b-lactâmicos por via endovenosa, como Cefepime e Carbapenem, como monoterapia, ou, então, Piperacilin-Tazobactam para pacientes de alto risco (FREIFELD *et al.*, 2011). Outros antimicrobianos (aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e/ou vancomicinas) podem ser adicionados ao regime inicial para manejo de complicações ou se há resistência comprovada (FREIFELD *et al.*, 2011).

A vancomicina não é indicada como primeira linha de tratamento (FREIFELD *et al.*, 2011), sendo indicada apenas para situações específicas, como infecção de cateter, infecção de pele ou de tecidos moles, pneumonia e instabilidade hemodinâmica (FREIFELD *et al.*, 2011).

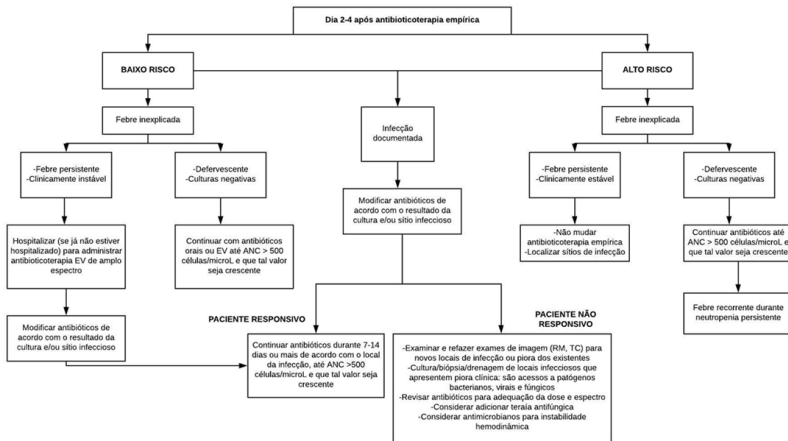
Pacientes de baixo risco devem receber a dose por via oral ou endovenosa (FREIFELD *et al.*, 2011). Para a via oral, a terapia de Amoxicilina com Clavulanato é indicada, mas se pode optar por Levofloxacina ou Ciprofloxacina como monoterapia, ou terapia combinada de Ciprofloxacina com Clindamicina (FREIFELD *et al.*, 2011).

> Febre persistente

Segue abaixo o algoritmo que indica o manejo sobre como proceder quanto a pacientes que continuam com febre após 2-4 dias de tratamento inicial com antibioticoterapia empírica (FREIFELD *et al.*, 2011).

Deve-se avaliar o risco do paciente, se ele é de alto ou baixo risco, para, a partir de então, analisar se a febre persiste ou começa a decair (FREIFELD *et al.*, 2011). Nesse momento, deve-se ficar alerta a respeito de germes oportunistas, como vírus e principalmente fungos (FREIFELD *et al.*, 2011).

Algoritmo 2- Manejo do paciente com neutropenia febril após 2-4 dias de antibioticoterapia empírica



Fonte: Traduzido de Freifeld *et al.* (2011).

> Uso de fatores de crescimento

Há consenso internacional quanto à indicação dos fatores estimuladores de linhagem mieloide para o tratamento da neutropenia em pacientes com doenças de origem hematopoéticas (BRASIL, 2016). De modo geral, utiliza-se G-CSF na dose de 5mcg/kg/dia (BRASIL, 2016).

RECOMENDAÇÕES GERAIS

- A higiene das mãos é a maneira mais efetiva de se prevenir infecção cruzada (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011).
- Não há consenso sobre o isolamento do leito; no entanto, ele pode ser prescrito conforme a necessidade (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011).

- Não há consenso sobre evitar alimentos crus. Eles podem ser consumidos desde que com excelentes condições de acondicionamento e validade adequada (BRASIL, 2016; FREIFELD *et al.*, 2011).

SÍNDROME DA LISE TUMORAL

FISIOPATOLOGIA

Após o início da terapia citotóxica, as células cancerígenas destruídas liberam na circulação quantidades maciças do seu conteúdo intracelular (potássio, fosfato e ácidos nucleicos que podem ser metabolizados em ácido úrico). Se a excreção renal não for suficiente para eliminar esses componentes, resultará nas condições que definem a síndrome da lise tumoral: hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia (HOWARD; JONES; PUI, 2011; WILL; THOLOULI, 2011).

A hiperuricemia ocorre em consequência do catabolismo dos ácidos nucleicos em hipoxantina, até sua via final em ácido úrico pela enzima xantina oxidase. O ácido úrico é pouco solúvel em água, sofrendo precipitação e deposição de cristais nos túbulos renais (WILL; THOLOULI, 2011; LOCATELLI; ROSSI, 2004). Além disso, pode induzir a uma vasoconstrição renal, à diminuição da autorregulação, à redução do fluxo sanguíneo renal, à oxidação e à inflamação. Tudo isso resulta em lesão renal aguda (FEIG; KANG; JOHNSON, 2008; SHIMADA; JOHNSON; MAY; LINGEGOWDA; SOOD; NAKAGAWA *et al.*, 2009).

A concentração de fósforo nas células malignas é até quatro vezes maior que em células normais (CAIRO; BISHOP, 2004; WILL; THOLOULI, 2011). Assim, a sua destruição geralmente leva à hiperfosfatemia e também pode resultar em hipocalcemia secundária, aumentando o risco de precipitação de fosfato de cálcio nos túbulos renais, levando à lesão renal aguda (HOWARD; JONES; PUI, 2011; CAIRO; BISHOP, 2004;

WILL; THOLOULI, 2011). Com o uso generalizado de agentes hipouricêmicos, o fosfato se tornou o principal mecanismo de agressão renal na SLT (HANDE; GARROW, 1993; VAN DEN BERG, 2004).

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas são causados pela hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, sendo eles náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, letargia, hematúria, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, convulsões, tetania, síncope e possível morte súbita (CAIRO; BISHOP, 2004; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008).

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A síndrome da lise tumoral pode ser classificada em laboratorial ou clínica, por meio de critérios de Cairo-Bishop (CAIRO; BISHOP, 2004; VAN DEN BERG, 2004).

Quadro 3 – Critérios de Cairo-Bishop para síndrome da lise tumoral

SLT LABORATORIAL	Presença de 2 ou mais achados a seguir (3 dias antes até 7 dias após o início do tratamento): <ul style="list-style-type: none">• Ácido úrico ≥ 8 mg/dl ou 25% maior que o valor basal• Potássio ≥ 6 mEq/l ou 25% maior que o valor basal• Fósforo $\geq 6,5$ mg/dl (crianças), $\geq 4,5$ mg/dl (adultos) ou 25% maior que o valor basal• Cálcio ≤ 7 mg/dl ou 25% menor que o valor basal
SLT CLÍNICA	SLT laboratorial associada a 1 ou mais critérios a seguir: <ul style="list-style-type: none">• Creatinina sérica $\geq 1,5$ vezes o limite superior da normalidade• Convulsão• Arritmias cardíacas ou parada cardiorrespiratória Ou qualquer quadro de hipocalcemia sintomática

Fonte: Adaptado de Cairo e Bishop (2004).

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco podem ser divididos entre os intrínsecos relacionados ao tumor, os quais estão associados a um risco maior e às características clínicas que predisõem o desenvolvimento de SLT (HOWARD; JONES; PUI, 2011; CAIRO; BISHOP, 2004; HANDE; GARROW, 1993; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; CAIRO; COIFFIER; REITER; YOUNES, 2010).

> Fatores intrínsecos do tumor

- Alta taxa de proliferação das células tumorais;
- Alta sensibilidade à terapia citotóxica;
- Grande carga tumoral, que se manifesta como volume >10cm de diâmetro e/ou contagem de glóbulos brancos >50.000/ μ L, lactato desidrogenase sérica (LDH) >2 vezes o limite superior da normalidade, infiltração de órgãos ou envolvimento da medula óssea (HOWARD; JONES; PUI, 2011; CAIRO; BISHOP, 2004; HANDE; GARROW, 1993; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; CAIRO; COIFFIER; REITER; YOUNES, 2010).

> Características clínicas predisponentes

- Hiperuricemia ou hiperfosfatemia pré-tratamento;
- Nefropatia preexistente ou exposição a nefrotoxinas;
- Oligúria e/ou urina ácida;
- Desidratação, depleção de volume ou hidratação inadequada durante o tratamento (HOWARD; JONES; PUI, 2011; CAIRO; BISHOP, 2004; HANDE; GARROW, 1993; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; CAIRO; COIFFIER; REITER; YOUNES, 2010).

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Quadro 4 – Estratificação de risco da síndrome da lise tumoral

Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
Maioria dos tumores sólidos	Tumores sólidos raros, altamente sensíveis à quimioterapia (por exemplo, neuroblastoma, tumor de células germinativas, câncer de pulmão de pequenas células) com doença em estágio volumoso ou avançado	Leucemia linfóide crônica tratada com venetoclax e linfonodo ≥ 10 cm, ou linfonodo ≥ 5 cm e contagem absoluta de linfócitos $\geq 25 \times 10^9/l$ e ácido úrico elevado
Mieloma múltiplo	Leucemia de células plasmáticas	Leucemia mieloide aguda e leucócitos $\geq 100 \times 10^9/l$
Leucemia mieloide crônica	Leucemia linfóide crônica tratada com Fludarabina, Rituximabe ou Lenalidomida, ou Venetoclax e Linfonodo ≥ 5 cm ou contagem absoluta de linfócitos $\geq 25 \times 10^9/l$ e/ou aqueles com valores de leucócitos $\geq 50 \times 10^9/l$	Adulto com leucemia/linfoma de células T, linfoma difuso de grandes células B e linfomas de células do manto com LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade
Linfoma não Hodgkin indolente	Leucemia mieloide aguda e leucócitos entre 25 a $10 \times 10^9/l$	Linfoma difuso de grandes células B estágio III/IV em crianças e LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade
Linfoma Hodgkin	Leucemia mieloide aguda e leucócitos $< 25 \times 10^9/l$ e LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade	Leucemia de Burkitt
Leucemia linfóide crônica e leucócitos $< 50 \times 10^9/l$ tratada apenas com agentes alquilantes	Adulto com leucemia/linfoma de células T, linfoma difuso de grandes células B e linfomas de células do manto com LDH aumentado, não volumoso	Outras leucemias linfóides agudas e leucócitos $\geq 100 \times 10^9/l$ e/ou LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade
Leucemia mieloide aguda e leucócitos $< 25 \times 10^9/l$ e LDH $< 2x$ o limite superior da normalidade	Linfoma anaplásico de grandes células em crianças com estágio III/IV	Linfoma de Burkitt estágio III/IV e/ou LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade
Linfoma não Hodgkin em adultos e LDH dentro dos limites normais	Linfoma não Hodgkin de grau intermediário com estágio III/IV em crianças e com LDH $< 2x$ o limite superior da normalidade	Linfoma linfoblástico estágio III/IV e/ou LDH $\geq 2x$ o limite superior da normalidade

Continua...

Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
Linfoma anaplásico de grandes células	Leucemia linfóide aguda e leucócitos $< 100 \times 10^9/l$ e LDH $< 2x$ o limite superior da normalidade	Doença com risco intermediário e disfunção renal e/ou envolvimento renal
	Linfoma de Burkitt e LDH $< 2x$ o limite superior da normalidade	Doença com risco intermediário e ácido úrico, potássio e/ou fosfato aumentado

Fonte: Adaptado de Cairo, Coiffier, Reiter e Younes (2010).

PREVENÇÃO

> Hidratação endovenosa

A hidratação agressiva é a principal medida de prevenção da síndrome da lise tumoral e é recomendada antes da terapia de todos os pacientes com risco intermediário ou alto (HOWARD; JONES; PUI, 2011; CAIRO; BISHOP, 2004; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008).

Tem como principal objetivo a melhora da perfusão renal, a filtração glomerular e induzir uma alta produção de urina para diminuir a possibilidade de precipitação de ácido úrico ou de fosfato de cálcio nos túbulos. Recomenda-se que crianças e adultos recebam, inicialmente, 2 a 3 l/m²/dia de fluido EV (ou 200 ml/kg/dia em crianças com peso ≤ 10 kg) (CAIRO; BISHOP, 2004; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008).

É obrigatório o monitoramento dos sinais vitais e da produção de urina, sendo necessário mantê-la em uma faixa de 80 a 100 ml/m²/h (2 ml/kg/h para crianças e adultos, 4 a 6 ml/kg/h se ≤ 10 kg). Se necessário, usar um diurético como a Furosemida para alcançar esse objetivo (HOWARD; JONES; PUI, 2011; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008).

Não há consenso sobre a duração ideal da hidratação, que depende da carga tumoral, do tipo de quimioterapia, da sensibilidade do tumor ao fármaco, da capacidade do paciente ingerir líquidos e da função renal (COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008).

> Agentes hipouricêmicos

Alopurinol: é indicado para os pacientes com risco intermediário de SLT, mas não é recomendado para pacientes com hiperuricemia preexistente. A dose preconizada para adultos é de 100 mg/m², a cada 8 horas, e para crianças é de 50 a 100 mg/m², a cada 8 horas. Inicia-se o tratamento 24 a 48 horas antes da quimioterapia de indução e mantém-se por três a sete dias após a normalização do ácido úrico sérico e de outras evidências laboratoriais da lise tumoral (HOWARD; JONES; PUI, 2011; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; CAIRO; THOMPSON; TANGIRALA; EADDY, 2017; GOLDMAN, 2001).

Rasburicase: é indicada para pacientes com alto risco de SLT, sendo a medicação recomendada para aqueles com hiperuricemia preexistente também. A dose aconselhada é de 0,2 mg/kg, uma vez por dia, de 5 a 7 dias (HOWARD; JONES; PUI, 2011; COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; CAIRO; THOMPSON; TANGIRALA; EADDY, 2017; GOLDMAN, 2001).

> Monitoramento

É necessário o controle da diurese, do nível de eletrólitos e de ácido úrico sérico naqueles pacientes em risco de SLT (COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008). No grupo de alto risco, o ácido úrico deve ser reavaliado quatro horas após a administração da primeira dose de Rasburicase e a cada 6 a 12 horas até a normalização dos

níveis séricos de LDH e ácido úrico. Os pacientes de risco intermediário devem ser monitorados pelo menos 24 horas após a conclusão da quimioterapia (COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; ALLEN; CHAMPLAIN; COTLIAR; BELKNAP; WEST; MEHTA *et al.*, 2015).

Quadro 5 – Recomendações de profilaxia

Baixo Risco	Risco Intermediário	Alto Risco
Monitoramento	Monitoramento	Monitoramento
Hidratação	Hidratação	Hidratação
± Alopurinol	Alopurinol	Rasburicase

Fonte: Adaptado de Cairo, Coiffier, Reiter e Younes (2010).

TRATAMENTO PARA SLT ESTABELECIDADA

Apesar de medidas preventivas apropriadas, de 3 a 5% dos pacientes desenvolverão SLT propriamente dita. Esses pacientes deverão receber cuidados de suporte intensivos, com monitorização cardíaca e medidas de eletrólitos, creatinina e ácido úrico a cada seis horas (HOWARD; JONES; PUI, 2011; BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010). O tratamento consiste em:

- Administração de Rasburicase 0,2 mg/kg;
- Uso de fluidos com ou sem Furosemida;
- Controle das anormalidades eletrolíticas; e
- Diálise, caso necessário (BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010).

> Anormalidades eletrolíticas

- **Hipercalemia:** é o componente mais perigoso da síndrome, porque pode causar morte súbita por disritmia. É necessário limitar a ingestão de potássio e de fosfato durante o período de risco de SLT.

Recomenda-se a medição, a cada 4 a 6 horas, do potássio sérico, monitorização cardíaca contínua e administração de Poliestireno Sulfonato de Sódio oral (HOWARD; JONES; PUI, 2011; BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010).

- **Hipocalcemia Sintomática:** recomenda-se o uso de cálcio nas doses mais baixas, suficiente para aliviar os sintomas. Se o paciente possui hiperfosfatemia, não se deve tratar com cálcio até que ela seja resolvida, para que se evite a formação de fosfato de cálcio (BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010). Caso a hipocalcemia não seja sintomática ou não apresente sinais, não é necessário o tratamento (CAIRO; BISHOP, 2004).

- **Hiperfosfatemia:** para a tentativa de reduzir os níveis de fosfato sérico, faz-se o uso de hidratação agressiva e de terapia com aglutinante de fosfato (BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010).

> Diálise

Apesar de um ótimo tratamento, ainda há alguns pacientes que desenvolvem lesão renal aguda, sendo necessária a diálise para recuperar a função renal (BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010). As indicações são:

- Oligúria grave ou anúria;
- Sobrecarga de fluido intratável;
- Hipercalemia persistente;
- Hipocalcemia sintomática induzida por hiperfosfatemia;
- Produto de fosfato de cálcio $\geq 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ (COIFFIER; ALTMAN; PUI; YOUNES; CAIRO, 2008; BECKER; SCHUMACHER; ESPINOZA; WELLS; MACDONALD; LLOYD *et al.*, 2010).

SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR

EPIDEMIOLOGIA

A maioria das causas são malignas (60%), mas comumente cânceres de pulmão e linfomas. Das causas não malignas, a trombose é a mais frequente, geralmente relacionada a dispositivos intravasculares (marca-passo, cateter de acesso venoso). Outra causa não maligna é a fibrose. Ela pode ter origens diversas, sendo as mais comuns infecções fúngicas e radioterapia torácica (WILSON; DETTERBECK; YAHALOM, 2007; CORDEIRO; CORDEIRO, 2002).

QUADRO CLÍNICO

Todas as manifestações clínicas da SVCS mantêm uma correlação com o grau de obstrução da veia no mediastino. Sendo assim, a grande maioria dos casos tem início com uma clínica branda e evolui, gradativamente, conforme o grau obstrutivo vai aumentando no vaso (CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990).

É de extrema importância detectar os aspectos clínicos iniciais da síndrome, dada a frequência alta de natureza maligna. São os sinais mais característicos de obstrução parcial (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990):

- Dispneia leve à moderada;
- Pletora facial;
- Edema cervicofacial;
- Edema facial matutino;
- Turgência venosa cervical.

Outras manifestações menos frequentes, que estão mais correlacionadas à progressão do processo obstrutivo, são (CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990):

- Turgência venosa e edema de membros superiores;
- Disfagia;
- Dor torácica;
- Tosse-síncope¹;
- Obnubilação mental;
- Tonturas;
- Coma;
- Desenvolvimento de circulação colateral em parede torácica².

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é firmado com base na anamnese e no exame físico (WILSON; DETTERBECK; YAHALOM, 2007; CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990).

O clínico deve valorizar as queixas, como a de edema e/ou de hiperemia cervicofacial matutino sem causa conhecida, de início recente, de qualquer grau de diminuição de consciência, após breve esforço físico (ou tosse), e também observar a presença de ingurgitamento venoso da região cervical (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990; SELIGSON; SUROWIEC, 2018).

¹ A tosse-síncope, ou síncope vasovagal de origem pulmonar, é uma manifestação marcante, podendo ser a primeira da síndrome, caracterizada por perda súbita de consciência durante uma crise de tosse, podendo ocorrer até mesmo após o tratamento da doença base, resolvendo-se definitivamente quando a pressão capilar venosa é reduzida à normalidade.

² O desenvolvimento de circulação colateral depende muito do grau de obstrução, sendo bem evidente em casos em que há obstrução completa da veia.

Uma vez realizado o diagnóstico clínico, é necessário saber a localização do estreitamento, podendo ser realizados:

- Radiografia: duas incidências (PA e perfil). É exame pobre em detalhes, podendo revelar alargamento mediastinal. Muitas vezes, é inconclusivo, além de não demonstrar precisamente o grau e a localização da obstrução (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002).
- TC e RM: o uso do contraste permite avaliar exatamente o grau e o nível da obstrução. Essa obstrução pode ocorrer na junção dos troncos braquiocefálicos, nas veias jugulares, subclávias ou na própria cava superior (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).
- Cavografia superior convencional: é o padrão-ouro para identificar e avaliar, quanto à extensão, obstruções na veia cava superior, assim como a presença de trombose e a circulação colateral. No entanto, não fornece diagnóstico etiológico, apenas quando a trombose for a única causa (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002).

Após identificar a etiologia do processo obstrutivo, é necessário estudar sua relação com a SVCS, avaliando, em casos neoplásicos, por exemplo, se existe compressão extrínseca ou se há invasão pela parede do vaso, visto que tal aspecto é de fundamental importância para a escolha da terapia mais apropriada (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).

As punções aspirativas são realizadas, preferencialmente, em região paraesternal direita, a fim de definir a citopatologia. Quando a citopatologia não for definitiva, o diagnóstico histopatológico é necessário, podendo ser necessária uma mediastinoscopia ou uma mediastinotomia paraesternal. Linfonodos supraclaviculares podem fornecer o diagnóstico (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).

TRATAMENTO

> Medidas de suporte:

- Elevação da cabeceira;
- Oxigenação suplementar;
- Diuréticos;
- Corticoesteroides.

Evitar acessos venosos em membros superiores ou, nos casos em que a síndrome está relacionada ao cateter central, a remoção do cateter (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990; SELIGSON; SUROWIEC, 2018; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).

> Tratamento específico:

- Para o tratamento, é necessária, sempre, a confirmação citopatológica (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990; SELIGSON; SUROWIEC, 2018; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).

- Anticoagulação: quando a etiologia for trombótica (CORDEIRO; CORDEIRO, 2002; CHEN; BONGARD; KLEIN, 1990; SELIGSON; SUROWIEC, 2018; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).

- Quimioterapia: em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de pequenas células ou linfomas não Hodgkin, é a primeira escolha (SELIGSON; SUROWIEC, 2018; RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).

- *Stent* endovascular: nos casos de câncer não pequenas células, proporciona alívio sintomático mais precocemente quando comparado à quimioterapia (RACHAPALLI; BOUCHER, 2014; SFYROERAS *et al.*, 2017).

- Radioterapia: Tem boa ação na maioria dos tumores causadores da oclusão, podendo ser usado tanto para o tratamento do câncer quanto para o tratamento sintomático no câncer incurável (RACHAPALLI; BOUCHER, 2014).
- *Bypass* cirúrgico, desviando o sangue do local da obstrução, é uma opção sintomática, porém pouco usada na prática (RAET *et al.*, 2012).

COMPRESSÃO MEDULAR

EPIDEMIOLOGIA

A incidência exata dessa complicação é desconhecida, uma vez que muitos pacientes oncológicos têm a doença assintomática ou não diagnosticada. Um estudo populacional evidenciou que a probabilidade de um paciente com câncer desenvolver compressão medular nos cinco anos antes de sua morte é de 2,5%, variando de acordo com o câncer subjacente (até 7,9% no mieloma) (LOBLAW, 2003).

A frequência de compressão medular não é a mesma para todos os tipos de tumor primário. Ela depende da tendência do tumor em causar metástase para tecido ósseo, particularmente o da coluna vertebral, além do número de casos de cada tipo de câncer. Por isso, próstata, mama e câncer de pulmão correspondem, cada, a 15 a 20% dos casos de compressão medular; linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo representam 5 a 10% (COLE; PATCHELL, 2008).

Um estudo baseado em mais de 15.000 hospitalizações por compressão medular evidenciou que as maiores incidências ocorreram em mieloma múltiplo (15%) e linfomas (13,9%) (MAK; LEE; MAK; WANG; PILE-SPELLMAN; ABRAHM *et al.*, 2011).

Em crianças, o cenário é diferente. Sarcomas, neuroblastomas, doença de Hodgkin e tumores de células germinativas são as principais causas de compressão medular (KLEIN; SANFORD; MUHLBAUER, 1991).

Embora geralmente a compressão medular ocorra em pacientes com diagnóstico de câncer confirmado, essa pode ser a primeira manifestação de câncer em aproximadamente 20% dos casos. Isso ocorre principalmente em câncer de pulmão, câncer com sítio primário desconhecido, linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo (SCHIFF; O'NEILL; SUMAN, 1997).

A localização da compressão é influenciada pela massa de tecido ósseo e pela quantidade de fluxo sanguíneo em cada parte da coluna vertebral. Assim sendo, 15% dos casos ocorrem na coluna cervical, 60% na coluna torácica e 25% na coluna lombossacra. Em 20 a 35% dos pacientes, encontram-se múltiplos locais de compressão (VAN DER SANDE; KROGER; BOOGERD, 1990; CONSTANS; DE DIVITIIS; DONZELLI; SPAZIANTE; MEDER; HAYE, 1983).

FISIOPATOLOGIA

Há duas maneiras principais para a metástase atingir o espaço peridural, comprimindo a medula espinhal. O modo que ocorre em mais de 85% dos casos é a metástase hematogênica, sendo que o meio mais comum é o arterial (ALGRA; HEIMANS; VALK; NAUTA; LACHNIET; VAN KOOTEN, 1992). Todavia, o tumor paravertebral também pode crescer diretamente no canal espinhal através de forame intervertebral. Esse processo causa em torno de 15% dos casos e é mais comum associado à linfoma (GILBERT; KIM; POSNER, 1978).

A metástase vertebral danifica a medula por compressão direta, produzindo danos nos axônios e desmielinização. Além disso, há dano vascular secundário, que é o mecanismo mais importante. Há

edema vasogênico e prejuízo ao fluxo de sangue arterial, provocando isquemia, infarto e dano irreversível à medula espinhal (KATO; USHIO; HAYAKAWA; YAMADA; IKEDA; MOGAMI, 1985).

QUADRO CLÍNICO

O primeiro sintoma a ser apresentado e o mais comum é a dor nas costas. Ela é o primeiro sintoma em 83 a 95% dos casos e está presente no diagnóstico em 95%. Além disso, precede outros sintomas neurológicos em sete semanas, em média. Há um tempo médio de dois meses entre o início da dor até o diagnóstico (GILBERT; KIM; POSNER, 1978).

O segundo sintoma mais encontrado para o diagnóstico é a fraqueza. O *deficit* motor depende da localização da metástase que comprime a medula espinhal. Há duas formas de apresentação: ao envolver o neurônio motor superior, a fraqueza é simétrica; ao envolver o inferior, é assimétrica, geralmente acometendo a porção distal das extremidades primeiro. Com a piora da fraqueza, geralmente há perda de função de marcha e paralisia, sendo que 68% dos pacientes já são incapazes de andar quando são diagnosticados (COLE; PATCHELL, 2008).

Outros achados clínicos também podem estar presentes, mas são menos comuns. *Deficit* sensoriais geralmente ocorrem depois dos motores e dor (HELWEG-LARSEN; SØRENSEN, 1994). Na maioria das vezes, a perda sensorial começa distalmente, ascendendo ao longo do tempo (GILBERT; KIM; POSNER, 1978). Os pacientes relatam dormência e parestesias. Pode-se encontrar o fenômeno de Lhermitte, que é a sensação de eletricidade na coluna vertebral ao fletir o pescoço (NEWTON; REA, 1996).

Em casos de metástase lombar, é mais comum existir dor radicular com queixas sensoriais. Já na torácica ocorre fraqueza bilateral

de membros inferiores associada a dor nas costas (HELWEG-LARSEN; SØRENSEN, 1994). Disfunção de esfíncteres é, de modo geral, um achado tardio, podendo estar presente em até 50% dos pacientes (HELWEG-LARSEN; SØRENSEN, 1994).

DIAGNÓSTICO

A suspeita inicial do diagnóstico ocorre por suspeita clínica. Toda dor iniciada nas costas ou no pescoço de paciente com câncer deve ser investigada para compressão medular (COLE; PATCHELL, 2008).

O método de escolha para o diagnóstico é a ressonância nuclear magnética (RNM). Sua acurácia é de 95% (sensibilidade 93%, especificidade 97%) (LI; POON, 1988). A RNM tem mais informações que a tomografia computadorizada (TC) e em 40% dos casos o laudo da RMN modifica o tratamento (COLLETTI; SIEGEL; WOO; YOUNG; TERK, 1996).

A radiografia simples não tem sensibilidade ou especificidade suficientes para o diagnóstico e pode atrasar a RNM, então não é recomendada para *screening* (KIENSTRA; TERWEE; DEKKER; CANTA; BORSTLAP; TIJSSEN *et al.*, 2000).

TRATAMENTO

> Glicocorticoides

São utilizados para diminuir o edema e podem ter efeito tumoricida em leucemias e linfomas. Além disso, os glicocorticoides reduzem a lesão neurológica e a dor nas costas. Porém, as doses eficazes ainda não estão bem estabelecidas (USHIO; POSNER; KIM; SHAPIRO; POSNER, 1977).

A atual recomendação é de regime de alta dose para pacientes que apresentam paraplegia, com redução pela metade a cada três dias. Pacientes com dor e disfunção neurológica mínima devem utilizar bolus de 10 mg de glicocorticoide, seguido por doses diárias de 16 mg. Depois da instalação do tratamento definitivo, pode-se diminuir gradualmente a dose (KUMAR; WEBER; GOKASLAN; WOLINSKY; SCHMIDT; RHINES *et al.*, 2017).

> Radioterapia

Essa modalidade de terapia definitiva é indicada para pacientes que não são candidatos para a cirurgia e cujo tumor é relativamente radiosensível, como linfomas e mielomas. Apesar de já ter sido muito utilizada para o tratamento de metástases espinhais, não se sabe ao certo qual seria a dose e o regime de tratamento corretos (COLE; PATCHELL, 2008).

Vários estudos prospectivos mostram manutenção ou melhoria na função neurológica após radioterapia com feixe externo. A radioterapia também é eficaz para o tratamento da dor, sendo que mais de 80% dos pacientes mostram melhora. Além disso, também é eficiente para o controle local do tumor (MARANZANO; LATINI, 1995).

> Cirurgia

É a melhor abordagem para pacientes com coluna instável e tumores radiorresistentes (FINDLAY, 1984).

> Quimioterapia

A quimioterapia não é utilizada como rotina porque a maioria dos tumores que causam a compressão medular metastática não são

quimiossensíveis. Essa modalidade, porém, pode ter papel importante em tumores quimiossensíveis quando administrada junto com a RT. Os tumores quimiossensíveis em que a quimioterapia tem sido utilizada com sucesso incluem os linfomas (Hodgkin e não Hodgkin) (BURCH; GROSSMAN, 1988; WONG; PORTLOCK; O'BRIEN; DEANGELIS, 1996).

PROGNÓSTICO

Uma vez que a compressão medular metastática ocorre geralmente por câncer generalizado, o tempo médio de sobrevivência ao diagnóstico é de aproximadamente três meses (LOBLAW, 2003).

Alguns fatores que alteram o prognóstico são a capacidade de andar pré e pós-tratamento, histologias tumorais radiosensíveis, presença de metástases viscerais ou cerebrais e único local de compressão medular (COLE; PATCHELL, 2008).

REFERÊNCIAS

ABRAHM, J.; BANFFY, M.; HARRIS, M. Spinal Cord Compression in Patients With Advanced Metastatic Cancer. **JAMA**, [S.l.], v. 299, n. 8, p. 937, 2008.

ALGRA, P.; HEIMANS, J.; VALK, J.; NAUTA, J.; LACHNIET, M.; VAN KOOTEN, B. Do metastases in vertebrae begin in the body or the pedicles? Imaging study in 45 patients. **American Journal of Roentgenology**, [S.l.], v. 158, n. 6, p. 1275-1279, 1992.

ALLEN, K.; CHAMPLAIN, A.; COTLIAR, J.; BELKNAP, S.; WEST, D.; MEHTA, J. *et al.* Risk of Anaphylaxis with Repeated Courses of Rasburicase: A Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. **Drug Safety**, [S.l.], v. 38, n. 2, p. 183-187, 2015.

BECKER, M.; SCHUMACHER, H.; ESPINOZA, L.; WELLS, A.; MACDONALD, P.; LLOYD, E. *et al.* The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. **Arthritis Research & Therapy**, [S.l.], v. 12, n. 2, p. R63, 2010.

BODEY, G. P.; JADEJA, L.; ELTING, L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. **Arch Intern Med.**, [S.l.], v. 145, n. 9, p. 1621, 1985.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 113, de 04 de fevereiro de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 5 fev. 2016, Seção 1, p. 95. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Anemia_AplasticaMielodisplasiaNeutropenia-Fev2016.pdf>. Acesso em: 23 set. 2019.

BURCH, P.; GROSSMAN, S. Treatment of epidural cord compressions from hodgkin's disease with chemotherapy. **The American Journal of Medicine**, [S.l.], v. 84, n. 3, p. 555-558, 1988.

CAIRO, M.; BISHOP, M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 127, n. 1, p. 3-11, 2004.

CAIRO, M.; COIFFIER, B.; REITER, A.; YOUNES, A. 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**, [S.l.], v. 149, n. 4, p. 578-586, 2010.

CAIRO, M.; THOMPSON, S.; TANGIRALA, K.; EADDY, M. A Clinical and Economic Comparison of Rasburicase and Allopurinol in the Treatment of Patients With Clinical or Laboratory Tumor Lysis Syndrome. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, [S.l.], v. 17, n. 3, p. 173-178, 2017.

CANCERCARE MANITOBA. **Neutropaenic Fever Protocol Algorithm; Triage-to-Initial Empirical Anti-bacterial Therapy**. APPENDIX I, CCMB. Neutropaenia Protocol, 12.500. May 8th, 2017. 22 p. Available in: <<https://www.cancercare.mb.ca/export/sites/default/For-Health-Professionals/.galleries/files/treatment-guidelines-rro-files/practice-guidelines/supportive-care/CCMB-Neutropenia-Protocol-and-Algorithms-2017.pdf>>. Accessed in: feb. 16, 2019.

CHEN, J. C.; BONGARD, F.; KLEIN, S. R. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. **The American Journal of Surgery**, [S.l.], v. 160, n. 2, p.207-211, ago. 1990.

CIURARU, N. B.; BRAUNSTEIN, R.; SULKES, A.; STEMMER, S. M. The Influence of Mucositis on Oral Thermometry: When Fever May Not Reflect Infection. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 46, n. 12, p. 1859-1863, 2008. Available in: <<https://doi.org/10.1086/588290>>. Accessed in: feb. 16, 2012.

COIFFIER, B.; ALTMAN, A.; PUI, C.; YOUNES, A.; CAIRO, M. Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review. **Journal of Clinical Oncology**, [S.l.], v. 26, n. 16, p. 2767-2778, 2008.

COLE, J.; PATCHELL, R. Metastatic epidural spinal cord compression. **The Lancet Neurology**, [S.l.], v. 7, n. 5, p. 459-466, 2008.

COLLETTI, P.; SIEGEL, H.; WOO, M.; YOUNG, H.; TERK, M. The impact on treatment planning of MRI of the spine in patients suspected of vertebral metastasis: An efficacy study. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, [S.l.], v. 20, n. 3, p. 159-162, 1996.

CONSTANS, J.; DE DIVITIIS, E.; DONZELLI, R.; SPAZIANTE, R.; MEDER, J.; HAYE, C. Spinal metastases with neurological manifestations. **Journal of Neurosurgery**, [S.l.], v. 59, n. 1, p. 111-118, 1983.

CORDEIRO, S. Z. de B.; CORDEIRO, P. de B. Síndrome de veia cava superior. **Jornal de Pneumologia**, [S.l.], v. 28, n. 5, p. 288-293, set. 2002.

DAVIE, A.; AMOORE, J. Best practice in the measurement of body temperature. **Nurs Stand**, [S.l.], v. 24, n. 42, p. 42-49, 2010.

DOEZEMA, D.; LUNT, M.; TANDBERG, D. Cerumen occlusion lowers infrared tympanic membrane temperature measurement. **Acad Emerg Med.**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 17-19, 1995.

ERICKSON, R. S.; MEYER, L. T.; WOO, T. M. Accuracy of chemical dot thermometers in critically ill adults and young children. **Image J Nurs Sch.**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 23, 1996.

FARNELL, S.; MAXWELL, L.; TAN, S.; RHODES, A.; PHILIPS, B. Temperature measurement: comparison of non-invasive methods used in adult critical care. **J Clin Nurs**, [S.l.], v. 14, n. 5, p. 632, 2005.

FEIG, D.; KANG, D.; JOHNSON, R. Uric Acid and Cardiovascular Risk. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 359, n. 17, p. 1811-1821, 2008.

FINDLAY, G. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [S.l.], v. 47, n. 8, p. 761-768, 1984.

FREIFELD, A. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 52, n. 4, p. e56-e93, feb. 2011. Available in: <<https://doi.org/10.1093/cid/cir073>>. Available in: set. 18, 2019.

GILBERT, R.; KIM, J.; POSNER, J. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Diagnosis and treatment. **Annals of Neurology**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 40-51, 1978.

GOLDMAN, S. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. **Blood**, [S.l.], v. 97, n. 10, p. 2998-3003, 2001.

HANDE, K.; GARROW, G. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. **The American Journal of Medicine**, [S.l.], v. 94, n. 2, p. 133-139, 1993.

HELWEG-LARSEN, S.; SØRENSEN, P. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. **European Journal of Cancer**, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 396-398, 1994.

HERSH, E. M.; BODEY, G. P.; NIES, B. A.; FREIREICH, E. J. Causes of Death in Acute Leukemia: A Ten-Year Study of 414 Patients From 1954-1963. **JAMA**, [S.l.], v. 193, n. 2, p. 105-109, 1965. Doi:10.1001/jama.1965.03090020019005.

HOWARD, S.; JONES, D.; PUI, C. The Tumor Lysis Syndrome. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 364, n. 19, p. 1844-1854, 2011.

HUGHES, W. T.; ARMSTRONG, D.; BODEY, G. P.; BOW, E. J.; BROWN, A. E.; CALANDRA, T. *et al.* 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clin Infect Dis.**, [S.l.], v. 34, n. 6, p. 730-751, 2002.

JABR, F. Acute Tumor Lysis Syndrome Induced by Rituximab in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **International Journal of Hematology**, [S.l.], v. 82, n. 4, p. 312-314, 2005.

KATO, A.; USHIO, Y.; HAYAKAWA, T.; YAMADA, K.; IKEDA, H.; MOGAMI, H. Circulatory disturbance of the spinal cord with epidural neoplasm in rats. **Journal of Neurosurgery**, [S.l.], v. 63, n. 2, p. 260-265, 1985.

KIENSTRA, G.; TERWEE, C.; DEKKER, F.; CANTA, L.; BORSTLAP, A.; TIJSSEN, C. *et al.* Prediction of Spinal Epidural Metastases. **Archives of Neurology**, [S.l.], v. 57, n. 5, p. 690, 2000.

KLEIN, S.; SANFORD, R.; MUHLBAUER, M. Pediatric spinal epidural metastases. **Journal of Neurosurgery**, [S.l.], v. 74, n. 1, p. 70-75, 1991.

KUMAR, A.; WEBER, M.; GOKASLAN, Z.; WOLINSKY, J.; SCHMIDT, M.; RHINES, L. *et al.* Metastatic Spinal Cord Compression and Steroid Treatment. **Clinical Spine Surgery**, [S.l.], v. 30, n. 4, p. 156-163, 2017.

LI, K.; POON, P. Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae. **Magnetic Resonance Imaging**, [S.l.], v. 6, n. 5, p. 547-556, 1988.

LINCK, D.; BASARA, N.; TRAN, V.; VUCINIC, V.; HERMANN, S.; HOELZER, D. *et al.* Peracute onset of severe tumor lysis syndrome immediately after 4 Gy fractionated TBI as part of reduced intensity preparative regimen in a patient with T-ALL with high tumor burden. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 31, n. 10, p. 935-937, 2003.

LOBLAW, D. A Population-based Study of Malignant Spinal Cord Compression in Ontario. **Clinical Oncology**, [S.l.], v. 15, n. 4, p. 211-217, 2003.

LOCATELLI, F.; ROSSI, F. Incidence and Pathogenesis of Tumor Lysis Syndrome. **Contributions to Nephrology**, [S.l.], v. 147, p. 61-68, 2004.

MAK, K.; LEE, L.; MAK, R.; WANG, S.; PILE-SPPELLMAN, J.; ABRAHM, J. *et al.* Incidence and Treatment Patterns in Hospitalizations for Malignant Spinal Cord Compression in the United States, 1998–2006. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [S.l.], v. 80, n. 3, p. 824-831, 2011.

MARANZANO, E.; LATINI, P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [S.l.], v. 32, n. 4, p. 959-967, 1995.

NEWTON, H.; REA, G. Lhermitte's sign as a presenting symptom of primary spinal cord tumor. **Journal of Neuro-Oncology**, [S.l.], v. 29, n. 2, p. 183-188, 1996.

RACHAPALLI, V.; BOUCHER, L. Superior Vena Cava Syndrome: Role of the Interventionalist. **Canadian Association of Radiologists Journal**, [S.l.], v. 65, n. 2, p. 168-176, maio 2014.

RAET, J. M. de *et al.* Surgical management of superior vena cava syndrome after failed endovascular stenting. **Interactive Cardiovascular And Thoracic Surgery**, [S.l.], v. 15, n. 5, p. 915-917, 27 jul. 2012.

SAFDAR, A.; ARMSTRONG, D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. **Clin Infect Dis.**, [S.l.], v. 53, n. 8, p. 798-806, oct. 2011.

SCHIFF, D.; O'NEILL, B.; SUMAN, V. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: Clinical features and diagnostic approach. **Neurology**, [S.l.], v. 49, n. 2, p. 452-456, 1997.

SCHIMPF, S. C.; YOUNG, V. M.; GREENE, W. H.; VERMEULEN, G. D.; MOODY, M. R.; WIERNIK, P. H. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. **Ann Intern Med.**, [S.l.], v. 77, n. 5, p. 707-714, 1972.

SELIGSON, M.; SUROWIEC, S. Superior Vena Cava Syndrome. [Updated 2017 oct 6]. *In*: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018.

SFYROERAS, G. S. *et al.* A Review of Open and Endovascular Treatment of Superior Vena Cava Syndrome of Benign Aetiology. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, [S.l.], v. 53, n. 2, p. 238-254, fev. 2017.

SHATILA, W. *et al.* Endovascular Treatment of Superior Vena Cava Syndrome via Balloon-in-Balloon Catheter Technique with a Palmaz Stent. **Texas Heart Institute Journal**, [S.l.], v. 43, n. 6, p. 520-523, dez. 2016.

SHIMADA, M.; JOHNSON, R.; MAY, W.; LINGEGOWDA, V.; SOOD, P.; NAKAGAWA, T. *et al.* A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.l.], v. 24, n. 10, p. 2960-2964, 2009.

SICKLES, E. A.; GREENE, W. H.; WIERNIK, P. H. Clinical Presentation of Infection in Granulocytopenic Patients. **Arch Intern Med.**, [S.l.], v. 135, n. 5, p. 715-719, 1975. Doi:10.1001/archinte.1975.00330050089015.

SIPSAS, N. V.; BODEY, G. P.; KONTOYIANNIS, D. P. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. **Cancer**, [S.l.], v. 103, n. 6, p. 1103-1113, 2005.

STILGENBAUER, S.; EICHHORST, B.; SCHELIG, J.; COUTRE, S.; SEYMOUR, J.; MUNIR, T. *et al.* Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. **The Lancet Oncology**, [S.l.], v. 17, n. 6, p. 768-778, 2016.

TAPLITZ, R. A.; KENNEDY, E. B.; BOW, E. J. *et al.* Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. **J Clin Oncol**, [S.l.], v. 36, n. 14, p. 1443-1453, may 2018.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. **Common terminology criteria for adverse events - CTCAE**. Vol. 4.03. Published in: june 2010. Available in: <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm>. Accessed in: feb. 16, 2012.

USHIO, Y.; POSNER, R.; KIM, J.; SHAPIRO, W.; POSNER, J. Treatment of experimental spinal cord compression caused by extradural neoplasms. **Journal of Neurosurgery**, [S.l.], v. 47, n. 3, p. 380-390, 1977.

VAN DEN BERG, H. Renal tubular damage in rasburicase: risks of alkalinisation. **Annals of Oncology**, [S.l.], v. 15, n. 1, p. 175-b-176, 2004.

VAN DER SANDE, J.; KROGER, R.; BOOGERD, W. Multiple spinal epidural metastases; an unexpectedly frequent finding. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [S.l.], v. 53, n. 11, p. 1001-1003, 1990.

WILL, A.; THOLOULI, E. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 154, n. 1, p. 3-13, 2011.

WILSON, L. D.; DETTERBECK, F. C.; YAHALOM, J. Superior Vena Cava Syndrome with Malignant Causes. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 356, n. 18, p. 1862-1869, 3 maio 2007.

WONG, E.; PORTLOCK, C.; O'BRIEN, J.; DEANGELIS, L. Chemosensitive epidural spinal cord disease in non-Hodgkins lymphoma. **Neurology**, [S.l.], v. 46, n. 6, p. 1543-1547, 1996.