
Alopurinol e síndrome da lise tumoral

Allopurinol and tumor lysis syndrome

Caio de Alecrim MacedoORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2105-4943>

Centro Universitário ICESP, Brasil

E-mail: caio.macedo@souicesp.com.br**Davi Matheus da Conceição Santos**ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5674-4779>

Centro Universitário ICESP, Brasil

E-mail: davi.santos@souicesp.com.br**Daniele Costa Machado Nascimento**ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8410-818X>

Centro Universitário ICESP, Brasil

E-mail: daniele.machado@souicesp.com.br**Eduardo Gomes de Mendonça**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2755-3898>

Centro Universitário ICESP, Brasil

E-mail: eduardo.mendonca@icesp.edu.br

RESUMO

O câncer é uma doença extremamente grave, onde seu próprio tratamento pode trazer complicações e dar origem a vários outros problemas devido aos efeitos adversos dos medicamentos utilizados. Este trabalho visa debater sobre um desses possíveis efeitos adversos do tratamento oncológico e apresentar como o tratamento com o alopurinol, um medicamento que atua como inibidor enzimático, ajuda a prevenir, controlar e tratar o problema de hiperuricemia, onde esse alto nível de ácido úrico será um fator de risco para o paciente desenvolver gota e, se não tratado, ainda poderá desenvolver problemas renais. A pesquisa realizada foi do tipo transversal e qualitativo, realizada através de uma revisão da literatura pela análise de trabalhos selecionados entre 2005 e 2022. Foi realizada uma busca eletrônica por publicações utilizando as bases de dados SciELO - Scientific Electronic Library, Periódico CAPES e Google acadêmico. Os descritores utilizados foram: síndrome da lise tumoral, alopurinol e câncer, em português e inglês. É notável a importância deste medicamento e os seus benefícios para diminuição de complicações em relação aos efeitos adversos que ocorrem a partir do tratamento quimioterápico.

Palavras-chave: Síndrome da lise tumoral; Alopurinol; Câncer; Metabolismo de purinas.

ABSTRACT

Cancer is an extremely serious disease, where its own treatment can bring complications and give rise to several other problems due to the adverse effects of the medications used. This work aims to discuss one of these possible adverse effects of cancer treatment and present how treatment with allopurinol, a medication that acts as an enzyme inhibitor, helps prevent, control and treat the problem of hyperuricemia, where this high level of uric acid will be a risk factor for the patient to develop gout and, if left untreated, they may still develop kidney problems. The research carried out was cross-sectional and qualitative, carried out through a literature review by analyzing works selected between 2005 and 2022. An electronic search for publications was carried out using the SciELO - Scientific Electronic Library, Periódico CAPES and Google Scholar databases. The descriptors used were: tumor lysis syndrome, allopurinol and cancer, in Portuguese and English. The importance of this medication and its benefits in reducing complications in relation to the adverse effects that occur from chemotherapy treatment is notable.

Keywords: Tumor lysis syndrome; Allopurinol; Cancer; Purine metabolism.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças mais graves do mundo, sendo responsável por uma a cada oito mortes, está classificada como a quarta causa de mortes prematuras na maioria dos países (STRATTON, 2009) ocupando a segunda colocação entre as doenças com maior taxa de mortalidade no Brasil (OLIVEIRA, 2015). Segundo o INCA (Instituto Nacional de Câncer), para o Brasil, a estimativa para o triênio de 2023 a 2025 aponta que ocorrerão 704 mil casos novos de câncer (INCA, 2022). Essa patologia engloba mais de 100 doenças diferentes com vários fatores de risco e epidemiológicos que surgem em grande partes dos órgãos e células do corpo humano (STRATTON, 2009). Apesar do câncer ser uma doença grave e com alta taxa de mortalidade, novos tratamentos estão em desenvolvimento, onde além de aumentar a taxa de cura e prolongar mais anos de vida ao paciente, os efeitos colaterais que ocorrem nesses novos tratamentos são menos agressivos (SOUZA *et al.*, 2023).

A quimioterapia tem sido, nos últimos anos, um dos mais indicados tratamentos para o câncer, mas infelizmente esses pacientes que são expostos a esses quimioterápicos acabam sofrendo com os mais variados tipos de efeitos colaterais. O tratamento oncológico desencadeia um processo chamado Síndrome da Lise Tumoral (SLT), na qual o conteúdo de fragmentos celulares das células mortas pelo tratamento (tais como ácidos nucleicos que são metabolizados em ácido úrico, fósforo e potássio) caem na corrente sanguínea e podem desencadear patologias como a hiperuricemia, que é o alto nível de ácido úrico no sangue, e pode ocasionar gota, disfunção renal, cálculos renais;

hipercalcemia; hiperfosfatemia; hipocalcemia. Essas patologias a curto ou longo prazo podem levar a arritmias, insuficiência renal, convulsões e a óbito (SALERNO, 2014).

Segundo ELJack (2019), a National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que é uma organização dos Estados Unidos, recomenda no caso do paciente apresentar um alto risco, e não mostrar a possibilidade de alcançar uma hidratação adequada, a profilaxia utilizando uma hidratação agressiva e o controle da hiperuricemia com o uso do alopurinol de dois a três dias antes do tratamento quimioterápico. O medicamento Alopurinol, tem seu uso recomendado para a prevenção de problemas que possivelmente são causados pelo excesso de ácido úrico no organismo, como cálculos renais, gota, disfunção renal, dor e inchaço nas articulações. Ele age como um inibidor seletivo nas últimas etapas da cadeia de produção do ácido úrico, inibindo a xantina oxidase e diminuindo o nível de ácido úrico no sangue. Esse medicamento também é indicado no tratamento e prevenção de gota após tratamento oncológico. Dito isso, o presente trabalho busca compreender os mecanismos de ação do alopurinol na Síndrome da Lise Tumoral (SLT).

METODOLOGIA

O presente estudo foi do tipo transversal e qualitativo, realizado através de uma revisão da literatura pela análise de trabalhos selecionados entre 2011 e 2022. Foi realizada uma busca eletrônica por publicações utilizando as bases de dados SciELO - Scientific Electronic Library, Periódico CAPES e Google acadêmico. Os descritores utilizados foram: síndrome da lise tumoral, alopurinol e câncer, em português, e em inglês os descritores: tumor lysis syndrome, allopurinol e câncer, em buscas isoladas ou combinadas utilizando o operador booleano “AND”, de acordo com a necessidade.

Foram incluídos artigos escritos em português e inglês, publicados entre (2005 e 2022), sobre o que é a síndrome da lise tumoral desencadeada pelo uso de quimioterápicos e o tratamento dessa síndrome utilizando alopurinol. Somente artigos com acesso completo ao conteúdo serão selecionados. Os trabalhos que não se enquadraram no período selecionado e não abordaram o objetivo principal do presente estudo foram excluídos.

Os artigos encontrados na busca inicial foram “filtrados” através da análise do título

e do resumo de acordo com a adequação ou não ao objetivo do estudo, e os que se adequarem serão selecionados para leitura na íntegra.

CÂNCER

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), câncer é um termo utilizado para um grupo de doenças que pode afetar qualquer parte do corpo e pode ser denominado como tumores malignos e neoplasias. Os cânceres de pulmão, fígado e estômago são os três cânceres mais mortais na população global (OPAS, 2020).

A palavra câncer de origem latina (*cancer*) significando “caranguejo” deve ter sido empregada em analogia ao modo de crescimento infiltrante, que pode ser comparado às pernas do crustáceo, que as introduz na areia ou lama para se fixar e dificultar sua remoção (ALMEIDA et. al., 2005).

Sua definição é resumida como uma rápida multiplicação de células anormais que crescem exacerbadamente e invadem algumas partes do corpo e se espalham para outros órgãos, processo esse que é chamado como metástase, esse processo pode ocorrer com qualquer tipo de tumor maligno. Células tumorais são frequentemente expostas a condições de estresse, como hipóxia, perda de adesão célula-célula e célula-matriz extracelular, desbalanço no metabolismo oxidativo e diversos fatores ambientais. (LIPPI et. al., 2019)

Sendo assim é uma das patologias que mais assustam a sociedade, pode ser ocasionada por várias causas diferentes, ambientais ou hereditários: entende-se por ambiente, o meio em geral (água, terra e ar), o ambiente ocupacional (quando insalubre), o ambiente social e cultural (estilo e hábitos de vida) e o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos). As mudanças provocadas no meio ambiente pelo próprio homem, os hábitos e estilos de vida adotados pelas pessoas podem determinar os diferentes tipos de câncer (ALMEIDA et. al., 2005). Os principais tratamentos utilizados a depender do caso é a associação da cirurgia com a quimioterapia/radioterapia, que tem sido uma ajuda significativa para a cura de diversos tipos de câncer em alguns pacientes. (KALIKS, 2017).

TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

É um tratamento realizado pela administração de drogas combinadas e tem como objetivo a destruição de células tumorais, mas por outro lado, podem acabar destruindo também tecidos e células saudáveis, com isso, se torna necessária a frequente avaliação do estado de saúde do paciente, pois ele vira alvo de efeitos adversos devido a alta toxicidade desse tratamento (FERREIRA, 2017). Uma dessas complicações causadas pela terapia citotóxica é a Síndrome da Lise Tumoral (SLT) e ela ocorre pela liberação de produtos intracelulares através da lise tumoral ocasionada pelo tratamento oncológico, esse conteúdo liberado (ácidos nucleicos, fosfato, potássio) pode acabar ocasionando patologias. Ela é encontrada com mais frequência no tratamento quimioterápico do Linfoma de Burkitt e na leucemia linfoblástica aguda. Mas também, essa Síndrome pode se desenvolver de forma espontânea em tumores que têm uma sensibilidade alta ao tratamento ou que tem uma alta taxa de proliferação (PARREIRA, 2016). As figuras 1 e 2 mostram os parâmetros para o diagnóstico da Síndrome da Lise Tumoral.

Figura 1 - Definição de dados laboratoriais para a SLT

Definição laboratorial de SLT	
Elemento	Valor
Ácido úrico	≥ 8 mg/dL ou aumento de 25% acima do valor basal
Potássio	≥ 6 mmol/L ou aumento de 25% do valor basal
Fosfato	$\geq 6,5$ mg/dL ou aumento de 25% do valor basal (crianças)
	$\geq 4,5$ mg/dL ou aumento de 25% do valor basal (adultos)
Cálcio	≤ 7 mg/dL ou redução de 25% do valor basal

Definição laboratorial de SLT - Alteração em dois ou mais elementos, até 3 dias antes ou 7 dias depois do início da quimioterapia.

Fonte: Rocha, 2014.

Figura 2 - Definição através das manifestações clínicas para a SLT

Definição clínica de SLT	
Elemento	Limite a considerar
Creatinina	≥ 1,5 vezes acima do limite superior para normalidade
Arritmia cardíaca/morte súbita	Presente
Convulsões	Presente

Definição clínica de SLT - SLT laboratorial acrescido de pelo menos um dos critérios acima descritos (não atribuídos a um agente terapêutico).

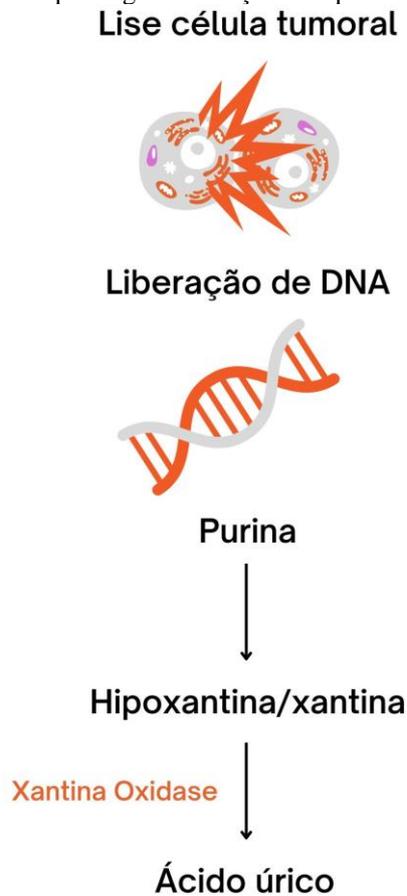
Fonte: Rocha, 2014.

Nesse caso, é necessário uma atenção maior quando o tratamento quimioterápico é feito nos casos de Linfoma de Burkitt e também na leucemia linfoblástica aguda pois é mais comum encontrar complicações como hiperuricemia pelo desenvolvimento da Síndrome de Lise Tumoral. Importante acompanhar os valores definidos por Cairo-Bishop que foram definidos no ano de 2004 para o diagnóstico, referente a dados laboratoriais e em manifestações clínicas.

HIPERURICEMIA

A Hiperuricemia no caso da SLT ocorre pela liberação de ácidos nucleicos do meio intracelular de células tumorais após a lise celular causada pelo tratamento quimioterápico. É uma das reações mais comuns dessa Síndrome e pode causar várias alterações clínicas (DE SOUZA SIQUEIRA, 2012). O aumento de ácido úrico começa a se manifestar entre dois e três dias após o tratamento, isso ocorre pelo processo de metabolização dos ácidos nucleicos, onde em sua fase final a xantina se transforma em ácido úrico pela ação da enzima xantina-oxidase (SALERNO, 2014), conforme Figura 3. A Figura mostra como o alopurinol inibe a enzima xantina-oxidase, diminuindo a hiperuricemia.

Figura 3 - Fisiopatologia e alterações bioquímicas na SLT.



Fonte: Adaptado de HOWARD et al., 2011.

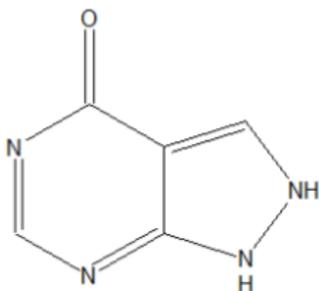
ALOPURINOL

Esse medicamento é um dos principais agentes utilizados para tratar a hiperuricemia primária da gota, e também por distúrbios hematológicos, distúrbios renais ou de complicações adquiridas pelo tratamento de câncer com a quimioterapia na população brasileira. Esse medicamento exerce a função de inibidor da xantina-oxidase por ser um análogo de purinas, conforme observado na Figura 4 . Ele apresenta resultado positivo em 90% dos pacientes, o que faz dele um medicamento de primeira linha para o tratamento (AZEVEDO et al., 2016).

O Alopurinol é pertencente da classe química inibidor da xantina-oxidase e sua classe terapêutica é antigotoso. Suas principais indicações são para tratamento de gota, hiperuricemia, cálculos renais de cálcio recorrentes e cálculos renais de urato. No caso do

tratamento da hiperuricemia causada pela SLT, é recomendada a utilização, 1-2 dias antes da quimioterapia, de 600mg a 800mg de Alopurinol por dia e, após esse período, é importante fazer a redução da dosagem para 100mg ao dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Figura 4 - Alopurinol. Análogo de purinas que inibe a enzima xantina-oxidase.



Fonte: Barbosa, 2019.

Souza (2021) nos dá algumas características complementares sobre a meia vida, o mecanismo de ação, metabolismo, em quais tipos de tratamentos tem efetividade e os principais efeitos adversos causados por esse medicamento, sendo essas informações importantes para reduzir ainda mais os riscos no tratamento.

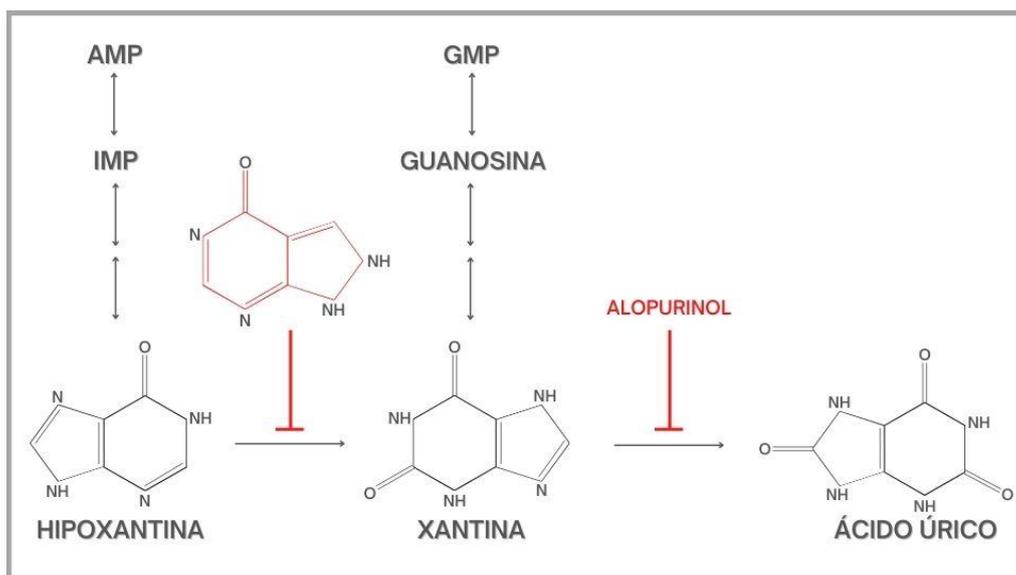
Alopurinol tem uma meia vida longa (18–30 horas), mecanismo de ação dose dependente e metabolismo hepático. Ele é efetivo tanto nos indivíduos com superprodução quanto naqueles com sub-excreção de ácido úrico. Seus efeitos adversos são poucos, podendo ocorrer distúrbios gastrointestinais, leucopenia, cefaléia e reações alérgicas como urticária e lesões de pele exantematosas que, em geral desaparecem com a suspensão do fármaco (SOUZA, 2021, p.27).

O tratamento a longo prazo com a utilização do Alopurinol necessita de exames de acompanhamento para verificar se o nível esperado de urato foi alcançado e deve ser feito a cada 2 a 5 semanas. Após esse nível ser atingido, o acompanhamento é feito a cada 6 meses. Também é necessário fazer exames para verificar a função renal, a função das enzimas hepáticas, dos eletrólitos e um hemograma completo que deve ser realizado de 6 a 12 meses (SOUZA, 2021).

EFEITOS FARMACOLÓGICOS E AÇÃO TERAPÊUTICA DO ALOPURINOL NO TRATAMENTO DA HIPERURICEMIA

O alopurinol é um medicamento que age como um protótipo dos inibidores da xantina oxidase reduzindo a produção de ácido úrico (AU). AU é o produto formado como resultado final do processo de catabolização das purinas. A via se inicia com AMP dando origem à inosina e logo em seguida à hipoxantina e GMP dando origem a guanina e logo em seguida a xantina. Essa via termina quando a hipoxantina sofre um processo de oxidação dando origem a xantina, que também sofre um processo de oxidação através da xantina oxidase dando origem ao ácido úrico, como pode ser observado na figura 5 (GAW et al., 2008).

Figura 5 - Via de produção do Ácido Úrico.



Fonte: Adaptado de: PROCÓPIO, 2021.

O alopurinol tem ação de inibidor da xantina oxidase impedindo o processo de oxidação e resultando na não produção do AU, entretanto sua ação tem início lento podendo levar até quatro dias, tendo risco de causar atraso quando se trata da terapia antitumoral (BURGHI et al., 2011).

CONCLUSÃO

O câncer é uma das doenças mais graves do mundo, responsável por uma em cada oito mortes, a quarta principal causa de morte prematura na maioria dos países e a segunda principal causa de morte no Brasil. Nos últimos anos, a quimioterapia se tornou um dos tratamentos mais indicados para o câncer, mas, infelizmente, esses pacientes expostos aos agentes quimioterápicos acabam sofrendo com uma grande variedade de efeitos colaterais. Os tratamentos contra o câncer causam um processo conhecido como síndrome de lise tumoral (SLT), no qual restos celulares de células mortas pelo tratamento (como ácidos nucleicos metabolizados em ácido úrico, fósforo e potássio) entram na corrente sanguínea e podem causar complicações como hiperuricemia que é um alto nível de ácido úrico no sangue e pode causar gota, função renal prejudicada e a formação de pedras nos rins; hipercalcemia; hiperfosfatemia; hipocalcemia. Essa síndrome pode se desenvolver de forma espontânea em tumores que têm uma sensibilidade alta ao tratamento ou que tem uma alta taxa de proliferação. A hiperuricemia no caso da SLT ocorre pela liberação de ácidos nucleicos do meio intracelular de células tumorais após a lise celular causada pelo tratamento quimioterápico. É uma das reações mais comuns dessa síndrome e pode causar várias alterações clínicas. O aumento do ácido úrico ocorre através do metabolismo do ácido nucleico, que na última etapa a xantina é convertida em ácido úrico pela ação da enzima xantina oxidase. O alopurinol é um medicamento que atua como inibidor mestre da xantina oxidase, reduzindo a produção de ácido úrico.

Dessa forma, o Alopurinol tem sido amplamente utilizado como método terapêutico no controle da SLT. Porém, novos estudos devem ser realizados para que os protocolos de uso do alopurinol na SLT possam ser melhorados. Além disso, a própria molécula do alopurinol pode ser usada no desenvolvimento de novos medicamentos no controle desses efeitos colaterais, aumentando assim a eficácia do tratamento e diminuindo efeitos colaterais, tanto da quimioterapia como os do próprio uso do alopurinol.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, VERA LÚCIA DE; LEITÃO, ANDREI; REINA, LUISA DEL CARMEN BARRETT; MONTANARI, CARLOS ALBERTO; DONNICI, CLAUDIO LUIS; LOPES, MÍRIAM TERESA PAZ. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química nova**, v. 28, p. 118-129, 2005.

AZEVEDO, VALDERILIO FEIJÓ; et al. Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 4, p. 346-355, 2016.

BARBOSA, THÚLIO WLIANDON LEMOS et al. Estudos químico-farmacêuticos de formas sólidas de alopurinol. 2019. Disponível em: <http://bdtd.unifal-mg.edu.br:8080/handle/tede/1484>. Acesso em: 10/03/2024.

BURGHY G, BERRUTTI D, MANZANARES W. Tumor lysis syndrome in intensive therapy: diagnostic and therapeutic encare. **Med Intensiva**. Apr;35(3):170-8. 2011.

DE SOUZA SIQUEIRA, VANESSA MARTINS et al. Síndrome da lise tumoral: um panorama. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 137-146, 2012.

ELJACK, AMMAR et al. A new challenging strategy in the prevention and management of tumor lysis syndrome in patients with chemo-sensitive hematological malignancies. **Case reports in oncological medicine**, v. 2019, 2019.

ESPEJO, Antonio Leopoldo Santisteban; SÁNCHEZ, Julia Morán. Urgencias en el paciente hematológico: el síndrome de lisis tumoral. **Actualidad médica**, v. 102, n. 801, p. 118-118, 2017.

FERREIRA, Rebeca Garcia; DE REZENDE FRANCO, Laura Ferreira. Efeitos colaterais decorrentes do tratamento quimioterápico no câncer de mama: revisão bibliográfica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 15, n. 2, p. 633-638, 2017.

Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, O'Reilly DSJ, Stewart MJ, Shepherd J. Hyperuricaemia. In *Clinical biochemistry*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier; p. 142-143. 2008.

HOWARD, SCOTT C.; JONES, DEBORAH P.; PUI, CHING-HON. The tumor lysis syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 19, p. 1844-1854, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 03/05/2024.

KALIKS, RAFAEL ALIOSHA et al. Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS. **Braz J Oncol**, v. 13, n. 44, p. 1-12, 2017.

MATTIUZZI, CAMILLA; LIPPI, GIUSEPPE. Current cancer epidemiology. **Journal of epidemiology and global health**, v. 9, n. 4, p. 217-222, 2019.

MEDEIROS, IGOR GABRIEL; SILVA, CAIO; ALCOFORADO, ISABELE. Xantina E Xantina Oxidase: do Ácido Úrico à Gota. **Revista De Trabalhos Acadêmicos-Universo Recife**, v. 4, n. 2-1, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Fundação Oswaldo Cruz. Memento Terapêutico: Memento Terapêutico de Farmanguinhos. 1. ed. BRASIL: Ministério da Saúde, 2006. 302 p. v. Série B - Textos Básicos de Saúde.

OLIVEIRA, Max Moura de et al. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 18, p. 146-157, 2015.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). Câncer. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 06/06/2023.

PARREIRA, JULIANA DO NASCIMENTO. Causas da Síndrome de Lise Tumoral em adultos: revisão sistemática da literatura. 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/20852>. Acesso em: 03/02/2024.

PROCÓPIO, MARCELA SANTOS. Bioquímica: estrutura das biomoléculas e metabolismo. **Editores Ser Educacional**. 2021.

ROCHA, VALTER BRUNO DA SILVA SANTOS. Linfoma de Burkitt Etiologia, Epidemiologia e Clínica: Tese de Doutorado. 2014. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/5003>. Acesso em: 25/06/2023.

SALERNO, MARIANNA LINS DE SOUZA; WAGNER, GABRIELA OTT; AZAMBUJA, ALAN ARRIEIRA. Síndrome de lise tumoral no adulto. **Acta méd.** (Porto Alegre), p. [7]-[7], 2014.

SOUZA, CATTARINA DUTRA; MARTINELLI, JOÃO CARLOS MUNIZ; ONOFRI, LUCIO. a atuação psicológica no cuidado paliativo. **Revista Saúde Dos Vales**, v. 4, n. 1, 2023.

SOUZA, MARIA ELAINE LATOSINSKI SANTOS DE. Avaliação do uso de alopurinol em pacientes com doença renal crônica e hiperuricemia assintomática. 2021. Disponível em: <https://repositorio.unisc.br/jspui/handle/11624/3109>. Acesso em: 12/04/2023.

STRATTON, MICHAEL R.; CAMPBELL, PETER J.; FUTREAL, P. ANDRÉ. O genoma do câncer. **Natureza**, v. 458, n. 7239, pág. 719-724, 2009.