

Urgências Oncológicas Metabólicas e Infeciosas

Urgências metabólicas

HIPERCALCÉMIA

A hipercalcémia é uma das urgências oncológicas mais comum. A incidência descrita em doentes com cancro varia entre os 10 a 30%.^{1,2} Apesar de poder ocorrer em qualquer tipo de cancro, está mais frequentemente associado aos cancros da mama, do pulmão, do rim e da cabeça e pescoço e ao mieloma múltiplo.³ Quando presente, é habitualmente um mau fator prognóstico.^{4,5}

Patogénese

A hipercalcémia pode ser causada por vários mecanismos, incluindo os mediados por hormonas envolvidas no metabolismo do cálcio e os decorrentes do efeito osteolítico do tumor sobre o osso.³ (Tabela 1)

Tabela 1 - Tipos de hipercalcémia associados a neoplasias

Metastases osteolíticas Cancro da mama Mieloma múltiplo Linfoma Leucemia
Hipercalcémia Humoral Carcinomas pavimento celular (pulmão, cabeça e pescoço) Carcinomas renais Carcinomas da bexiga Cancro da mama Carcinoma do ovário Linfoma não-Hodgkin Leucemia mieloide crónica
1,25 – dihidroxivitamina D Linfoma Disgerminomas do ovário
Secreção ectópica de PTH Carcinoma do ovário Carcinoma do pulmão (pequenas células e pavimento-celular) Tumor neuroectodermal Carcinoma papilar da tiróide Rabdomyosarcoma Cancro do pâncreas

A hipercalcémia humoral maligna é o mecanismo mais comum, ocorrendo em 80% de todos os casos.¹ O péptido relacionado com a Hormona Paratiroideia (prHPT) é produzido e secretado pelas células tumorais. A sua analogia com a HPT é responsável pelo aumento de reabsorção de cálcio pelo osso e pelo rim, conduzindo à hipercalcémia. A sua presença deve ser suspeitada perante um doente com uma neoplasia sólida sem metastização óssea com hipercalcémia. Habitualmente os níveis endógenos de HPT encontram-se reduzidos ou ausentes por mecanismos de feedback negativo.

A secreção ectópica de PTH pelas células tumorais, em vez de prHPT, é bastante raro. Estes doentes habitualmente apresentam hipercalcémia associado a níveis séricos de HPT elevados.

A produção aumentada da forma activa de Vitamina D (1,25 – dihidroxivitamina D) é um dos principais mecanismos de hipercalcémia nas neoplasias

hematológicas, particularmente nos Linfomas Hodgkin. Esta hormona leva a um aumento de absorção de cálcio intestinal e de reabsorção óssea de cálcio.⁶

O segundo mecanismo mais comum de hipercalcémia, presente em 20% dos casos, é a presença de metástases ósseas osteolíticas.¹ A indução de osteólise local pelas células tumorais é mais comum nas neoplasias sólidas, particularmente no cancro da mama e no mieloma múltiplo. A destruição óssea não constitui um efeito directo das células tumorais. As células neoplásicas conduzem à produção parácrina de citocinas e factores de crescimento diversos, responsáveis pelo aumento de diferenciação e de atividade dos

osteoclastos. Recentemente, existe evidência do papel importante da redução da atividade dos osteoblastos.⁷

Apresentação clínica e diagnóstico

Tabela 2 - Outras causas de hipercalcémia não neoplásicas

<p>Relacionado com PTH</p> <p>Hiperparatiroidismo primário Esporádico, familiar, associado às neoplasias endócrinas múltiplas</p> <p>Hiperparatiroidismo terciário Associado a insuficiência renal crónica ou défice de Vitamina D</p> <p>Relacionado com Vitamina D</p> <p>Intoxicação com Vitamina D Ingestão excessiva de suplementos vitamínicos</p> <p>Doença granulomatosa, sarcoidose, beriliose, tuberculose</p> <p>Linfoma de Hodgkin</p> <p>Medicamentos</p> <p>Diuréticos tiazídicos</p> <p>Lítio</p> <p>Síndrome lactoalcalina (uso anti-ácidos contendo cálcio)</p> <p>Intoxicação com Vitamina A (incluindo os análogos usados no tratamento de acne)</p> <p>Outras patologias endócrinas</p> <p>Hipertireoidismo</p> <p>Insuficiência da glândula supra-renal</p> <p>Acromegalia</p> <p>Feocromocitoma</p> <p>Distúrbios genéticos</p> <p>Hipercalcémia Hipocalciúrica Familiar</p> <p>Outros</p> <p>Imobilização prolongada em doentes com turnover ósseo elevado (p.e. Doença de Paget)</p> <p>Fase de recuperação de rabdomiólise</p>

Adaptado de Carroll⁹

Os sintomas e sinais da hipercalcémia são vagos e pouco específicos, sendo muitas vezes confundidos com as outras comorbilidades do doente. A velocidade de elevação, mais do que o grau de variação dos níveis séricos de cálcio, é o fator mais determinante na apresentação clínica. As manifestações clínicas mais comuns são: náuseas, vômitos, obstipação, poliúria, depressão do estado de consciência e alterações do comportamento. Ao exame objetivo é habitualmente evidente um estado hipovolémico. As alterações electrocardiográficas mais comuns são um encurtamento do intervalo QT, bradicardia, bloqueio aurículo-ventricular e arritmias.⁸

O diagnóstico é geralmente feito através do doseamento do cálcio sérico total. Por ventura, este método é impreciso e pouco fiável. O doseamento de cálcio sérico total sofre interferência consoante a quantidade de proteínas presentes no sangue, das quais se destaca a albumina. Tal condiciona falsos positivos e falsos negativos. Uma forma de minimizar este erro é através do uso de fórmulas de correção, das quais a mais usada é a seguinte: **cálcio corrigido = cálcio sérico total doseado + [0.8 x (4.0 - albumina sérica)]**. O mais sensível é o doseamento

de cálcio ionizado. É aconselhado realizar pelo menos um doseamento sérico de cálcio ionizado.⁸

Na presença de hipercalcémia num doente oncológico devem ser excluídas outras patologias não relacionadas com o cancro que possam cursar com esta alteração metabólica. (Tabela 2) Neste contexto é recomendado, numa fase inicial, realizar o doseamento de hormona paratiroideia (HPT) e 1,25 - dihidroxivitamina D. O doseamento de prHPT não é habitualmente recomendado, podendo ser reservado para auxiliar o diagnóstico clínico quando este não é claro. A avaliação imagiológica de metastização óssea deve ser igualmente realizada.

Tratamento

O tratamento definitivo consiste essencialmente em medidas anti-tumorais. A terapêutica anti-hipercalcémica é sintomática, não alterando a sobrevida, mas permitindo um ganho de tempo até que a terapêutica anti-tumoral comece a ter efeito. (Tabela 3) Em casos extremos, quando todas as opções terapêuticas falham pode ser ponderada a ausência de tratamento.³

A agressividade das intervenções terapêuticas varia de acordo com a apresentação clínica e os níveis séricos de cálcio corrigido. Doentes assintomáticos e com um valor de cálcio corrigido ≤ 14 mg/dL podem

ser tratados de forma conservadora. Doentes sintomáticos e com valor de cálcio corrigido superior a 14 mg/dL devem iniciar tratamento sintomático tempestivo.

As medidas gerais incluem a remoção de cálcio da alimentação parentérica; descontinuação de suplementos orais contendo cálcio; descontinuação de qualquer medicamento que conduza secundariamente a hipercalcémia; aumento da mobilização do doente e descontinuação de sedativos. A hipofosfatémia quando presente dificulta a correção de hipercalcémia pelo que é recomendado o seu tratamento. O fósforo deve ser administrado pela via oral, de modo a manter os níveis séricos dentro dos valores normais ou de modo a manter a razão cálcio-fósforo abaixo de 40. A reposição endovenosa está contraindicada, dado o elevado risco de toxicidade, exceto em situações críticas.¹

A hidratação intravenosa vigorosa é uma medida fundamental, ainda que conduza a reduções modestas dos níveis de calcémia (aproximadamente 2 mg/dL). Os doentes encontram-se frequentemente depletados de volume, sendo importante a reposição deste. Nas primeiras uma a duas horas, deve infundir-se o doente com 1000 a 2000 mL de soro fisiológico. Esta infusão deve ser posteriormente continuada a um ritmo mais lento (200-500mL/h), de acordo com o estado cardiovascular e a função renal do doente. Especial precaução deve ser tomada em doentes com insuficiência cardíaca. Em doentes assintomáticos ou com hipercalcémia ligeira (< 12 mg/dL) é aceitável a hidratação oral em ambulatório. A furosemida estimula a excreção renal de cálcio. O uso de diuréticos tiazídicos está proibido dado o seu efeito hipercalcemiante.² Recomenda-se ainda o uso de diuréticos de ansa, apenas após a restituição da volémia dado o risco de agravamento de hipovolémia.

Os bifosfonatos são considerados agentes terapêuticos de primeira linha, em conjunto com a hidratação vigorosa. Estes fármacos atuam inibindo a reabsorção osteoclástica normal e patológica do osso. A sua administração deve ser endovenosa, dada a sua baixa biodisponibilidade oral. O seu efeito surge habitualmente entre o segundo e o quarto dia após a administração, sendo alcançado o nadir entre o quarto e o sétimo dia. A duração da reposta dura entre uma a seis semanas. A resposta terapêutica é menor em doentes com hipercalcémia humoral maligna, dado o efeito renal da PTHrp sobre o qual estes fármacos não actuam.¹⁰ O seu uso em situações de insuficiência renal deve ser cauteloso. Na insuficiência renal grave (creatinina sérica > 4,5 mg/dL) deve ser reduzida a dose e/ou o ritmo de perfusão. A osteonecrose da mandíbula é uma efeito adverso raro, mas com consequências graves. Ocorre sobretudo após a toma de múltiplas doses endovenosas destes fármacos.

Diversos bifosfonatos estão actualmente disponíveis para o tratamento de hipercalcémia - pamidronato, ácido zolendróico, ibandronato, clodronato e etidronato, sendo os dois primeiros os agentes mais usados. Vários estudos terão demonstrado maior eficácia do ácido zolendróico, com normalização da calcémia em mais de 90% dos doentes.¹¹ Além disso, a sua administração é mais rápida que o pamidronato (15 minutos versus duas horas). Já o pamidronato é mais barato, apresentando um menor risco de osteonecrose da mandíbula.

A calcitonina aumenta a excreção renal de cálcio e inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos. O seu efeito é modesto, conduzindo a uma redução de 1-2 mg/dL dos valores de cálcio sérico durante cerca de 48 horas. No entanto, a sua acção é rápida, com início 4 a 6 horas após a sua administração. O nadir é atingido às 12-24 horas. A ter em conta ainda é o risco de taquifilaxia, que ocorre ao fim de alguns dias. O seu uso é controverso, mas pode ser ponderado em situações críticas.¹²

Os glucocorticóides têm um papel limitado nos casos de hipercalcémia. O seu uso está habitualmente limitado aos casos de hipercalcémia secundários à elevação da forma activa de Vitamina D, como nos

linfomas. A redução ocorre 2 a 5 dias após a sua administração, tendo uma duração de acção de dias a semanas. Estes fármacos actuam inibindo a produção de calcitriol e diminuindo a absorção intestinal de cálcio.^{1,2}

Tabela 3- Tratamento de hipercalcémia

Terapêutica	Dose	Precauções
Soro fisiológico	200-500mL/h EV até doente euvolémico	Ritmo de infusão dependente do estado cardiovascular e função renal do doente. Vigilância apertada – risco de hipervolemia.
Furosemido	20-40 mg EV	Início após estado euvolémico do doente. Risco de hipocaliémia.
Fósforo	250 mg PO	Administrar apenas se fósforo sérico < 3mg/dL. Titular dose de acordo com níveis séricos.
Bifosfonatos Pamidronato Ácido Zolendróico	60-90 mg EV a correr em 2-4 horas 4 mg EV a correr em 15 minutos	Vigiar função renal. Ajustar dose/ritmo de perfusão em casos de insuficiência renal grave*
Calcitonina	4-8 UI IM ou SC 12/12h	Risco de taquifilaxia Duração acção curta. Uso com outros agentes.
Agentes de segunda linha		
Glucocorticóides	Hidrocortisona 100-300 mg EV (ou outros equivalentes corticóides)	Uso limitado.
Mitramicina	25 mcg/kg EV a correr em 3-6 horas (dose única)	Multiplos efeitos adversos. Vigiar hemograma, enzimas hepáticas e coagulação.
Nitrato de gálio	100-200 mg/m ² /dia EV, infusão contínua durante 5 dias	Vigiar função renal.

*ácido zolendróico: 4 mg a correr em 45-60 minutos; pamidronato 30-35 mg a correr em > 4 horas. Nestes casos é igualmente importante a hidratação vigorosa.

A mitramicina (plicamicina) e o nitrato de gálio são agentes com aprovação no tratamento de hipercalcémia.¹ São considerados agentes de segunda linha, dado o seu perfil de toxicidade e inconveniência de administração. A mitramicina foi outrora considerada terapêutica de primeira linha. É um agente citostático, que atua inibindo a síntese de ARN dos osteoclastos, reduzindo deste modo a reabsorção óssea. O seu efeito tem início cerca de 12 horas após a administração, atingindo o nadir às 48 horas. A duração de ação é curta, levando à necessidade de administrações frequentes (cada 3-7 dias). Habitualmente é bem tolerado, no entanto doses repetidas levam a um aumento de risco de toxicidade. Os efeitos secundários mais frequentes são: trombocitopenia, elevação das enzimas hepáticas, disfunção renal, reacções muco-cutâneas e disfibrinogenémia.¹³ O nitrato de gálio reduz a reabsorção óssea, e parece inibir a reabsorção renal de cálcio assim como a secreção de PTH. É mais eficaz que os bifosfonatos no tratamento de hipercalcémia humoral maligna. As suas principais desvantagens são a forma de administração, com necessidade administração endovenosa contínua durante 5 dias e o início de ação retardado – cerca de 3 a 5 dias após a sua administração. A duração de ação é estimada em 2 semanas. Os principais efeitos adversos incluem náusea, vômitos e disfunção renal.^{14,15}

A diálise é considerada terapêutica de última linha, sendo reservada a doentes com cancro potencialmente tratável, com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca grave, nos quais a hidratação não é aconselhada.^{1,2}

HIPONATRÉMIA

A homeostasia da água e do sódio encontram-se frequentemente alterados num doente com cancro. O sódio é o principal elemento na manutenção da concentração e do volume do líquido extracelular. Constitui o principal catião do líquido extracelular, e é o principal determinante da osmolalidade plasmática.¹⁶

A concentração sérica de sódio e a osmolalidade plasmática são mantidos dentro da normalidade por mecanismos homeostáticos estreitos. Os principais mecanismos são: a estimulação da sede, o controlo da excreção renal de água pela hormona antidiurética (HAD) e a regulação da excreção renal de sódio pelo péptido natriurético auricular (PNA) e sistema renina-angiotensina.⁷

Patogénese

Tabela 4 - Causas de hiponatremia

Pseudohiponatremia
Osmolalidade plasmática normal
Hiperlipidémia
Hiperproteinémia
Pós ressecção transureteral de tumor da próstata ou da bexiga
Osmolalidade plasmática elevada
Hiperglicémia
Manitol
Hiponatremia hipotónica (osmolalidade plasmática baixa)
Hipovolémica
Perdas cutâneas: sudorese, queimaduras
Perdas gastrointestinais: vômitos, drenagens, fístulas, oclusões, diarreia
Perdas renais: diuréticos, diurese osmótica, hipoadosteronismo, nefropatia perdedora de sal, diurese pós-obstrução, necrose tubular aguda
Perda para o terceiro espaço: ascite, peritonite, pancreatite
Euvolémica
Polidipsia primária
Redução de ingestão de sal
Síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética
Deficiência de glucocorticoides
Hipotiroidismo
Insuficiência renal crónica
Hipervolémica
Insuficiência cardíaca
Cirrose hepática
Síndrome nefrótico

A hiponatremia reflete habitualmente um estado hipotónico. No entanto, nalguns casos a osmolalidade plasmática pode estar normal ou aumentada. Esta situação, designada por pseudohiponatremia, caracteriza-se pela ausência de variações ao nível da quantidade total de água e sódio, havendo apenas uma redistribuição de água pelo espaço extracelular, diluindo o sódio.¹⁶

Perante um doente com hiponatremia hipotónica, é essencial determinar o seu estado da volémia. Assim é possível classificar a hiponatremia em três grupos principais: hipovolémica (decréscimo da quantidade total de água e de

sódio, com maior preponderância deste último); euvolémica (aumento da quantidade total de água, com natremia normal ou diminuída); hipervolémica (aumento da quantidade total de água e de sódio, com menor preponderância deste último).¹⁶

A perda de água e de sódio pode ser por via renal e/ou extra-renal (gastrointestinais, dermatológicas, terceiro espaço e síndrome cerebral perdedora de sal). **(Tabela 4)**

Em doentes com cancro, a síndrome de secreção inapropriada da HAD – SIHAD é a principal causa de hiponatremia.¹⁷ Outras causas mais comuns num doente oncológico do que na população em geral incluem: a produção ectópica de PNA, a hiponatremia por distribuição de líquidos no terceiro espaço e pseudohiponatremia.¹⁸ Qualquer neoplasia pode ser responsável por SIHAD. O cancro classicamente associado é cancro do pulmão de pequenas células. Os carcinomas da cabeça e do pescoço, as neoplasias hematológicas e o cancro do pulmão não pequenas células também podem levar à produção exógena de HAD. Alguns agentes citostáticos podem também ser responsáveis por esta condição clínica, dos quais se destaca: ciclofosfamida, ifosfamida, alcalóides vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina), cisplatina e carboplatina.³

Alguns casos de cancro do pulmão de pequenas células apresentam hiponatremia por mecanismos independentes da HAD. A produção ectópica de PNN foi demonstrada nalguns desses tumores.^{19,20,21}

Apresentação clínica

A apresentação clínica é variada, manifestando-se primariamente por sintomas neurológicos. A sua gravidade vai depender do grau de hiponatremia e da velocidade de instalação. Os sintomas mais comuns são: anorexia, náusea, astenia, cefaleias, alteração do estado de consciência e câibras musculares. Nos casos mais graves, pode manifestar-se por crise convulsiva, coma ou até mesmo a morte.³

Diagnóstico

A hiponatremia pode ser classificada como ligeira (131-135 mmol/L), moderada (126-130 mmol/L) e grave (<125 mmol/L). Doentes com uma concentração de sódio sérico inferior a 125 mmol/L estão em risco de edema cerebral e de morte por herniação do tronco cerebral.²²

O diagnóstico diferencial é extenso. Para além da avaliação do estado de volémia, existem três exames laboratoriais que auxiliam nesta tarefa: osmolalidade plasmática; osmolalidade renal e doseamento de sódio urinário.¹⁶

A SIHAD é definida como uma hiponatremia hipotónica, habitualmente euvolémica, com uma osmolalidade urinária elevada. A natriurese excessiva está habitualmente presente. É importante excluir previamente a presença de insuficiência da suprarrenal ou hipotiroidismo.

Tratamento

Os objetivos terapêuticos são a identificação da causa subjacente e a correção da natremia com restrição hídrica e/ou espoliação de água e/ou reposição de sódio. A urgência em iniciar o tratamento e a velocidade de correção da hiponatremia são guiadas pela gravidade da apresentação clínica, pelos níveis séricos de natremia e pelo ritmo de instalação do desequilíbrio iónico.

Em doentes com hiponatremia ligeira o tratamento consiste na restrição hídrica (0.5 a 1 L água/dia) em simultâneo com o aumento do aporte de sódio oral ou endovenoso. Doentes com hiponatremia grave assintomática devem ser infundidos com soro fisiológico, procurando uma subida de Na^+ nunca superior a 0.5-1.0mmol/L por hora. Doentes sintomáticos ou com hiponatremia muito grave ($\text{Na}^+ < 115 \text{ mmol/L}$) devem iniciar tratamento mais agressivo com cloreto de sódio hipertónico (3%), seguido de soro fisiológico, procurando uma elevação máxima de 1-2 mmol/L de Na^+ nas primeiras 3-4 horas.⁸

Especial atenção deve ser dada à velocidade de correção de natremia, dado o risco de desenvolvimento da síndrome osmótica de desmielinização (também conhecida por mielinólise pontica central). Este distúrbio neurológico debilitante caracteriza-se por tetraparésia espástica, paralisia pseudobulbar (disartria, disfagia e mutismo), alteração do estado de consciência e morte. Instala-se habitualmente alguns dias após a correção de natremia.²³ Os factores de risco conhecidos são hiponatremia crónica, lesão cerebral prévia por anóxia, sexo feminino, hipocaliémia e desnutrição (sobretudo secundário a alcoolismo crónico).²⁴ O diagnóstico é confirmado por Ressonância Magnética. Não existe tratamento específico, e habitualmente trata-se de uma situação irreversível. Por forma a evitar esta condição clínica, a velocidade de elevação de sódio sérico não deve ultrapassar os 10-12 mmol/L nas primeiras 24 horas e os 18 mmol/L nas primeiras 48 horas.²⁵

O tratamento definitivo de SIADH é a remoção da causa subjacente. No caso de tal não ser exequível, aconselha-se um tratamento de manutenção com restrição hídrica (500-1000mL/dia), que habitualmente é suficiente. Pode ser necessário a administração oral de cloreto de sódio.¹⁶ A terapêutica farmacológica está reservada para as situações refractárias às medidas anteriormente descritas. Os diuréticos de ansa, dos quais se destaca a furosemido (na dose 20 mg bid), são os fármacos mais utilizados e estão indicados quando a osmolalidade urinária se mantém elevada ($> 600 \text{ mosmol/kg}$).²⁶ Antagonistas dos receptores renais da HAD demonstraram eficácia no tratamento da SIHAD. Destes destaca-se a conivaptan endovenosa (20 mg infundidos durante 30 minutos, seguido de 20 mg infundidos durante 24 horas)²⁷ e tolvaptan oral (dose diária inicial de 15 mg).²⁸ No caso de utilização deste grupo farmacológico, aconselha-se uma monitorização apertada da correção de sódio.

Se os níveis de PAN estiverem elevados, pode administrar-se demeclociclina, na dose de 300 a 600 mg bid. Este fármaco diminui a resposta da HAD sobre o tubo coletor, determinando a excreção de água livre e conseqüente diluição da urina, por mecanismo comparável ao da "diabetes insipida nefrogénica".

SÍNDROME DE LISE TUMORAL

A síndrome de lise tumoral (SLT) ocorre quando as células tumorais malignas entram em apoptose e libertam o conteúdo intracelular, nomeadamente potássio, fósforo e ácido úrico, para a circulação sanguínea. Dependendo dos factores de risco do doente e do tipo de neoplasia, a incidência de SLT varia entre 3 a 20%.²²

A SLT geralmente ocorre secundariamente ao início de tratamento anti-tumoral, particularmente a quimioterapia. As doenças linfo-proliferativas, em particular os linfomas de alto grau (p.e. linfoma de Burkitt) e as leucemias agudas estão mais frequentemente associados a

esta síndrome²⁹. Raramente tumores sólidos com uma taxa proliferativa elevada podem induzir este SLT. Em casos raros a SLT pode ocorrer espontaneamente em tumores com elevada taxa de proliferação.

Patogénese

A síndrome de lise tumoral é secundária à libertação massiva do conteúdo intracelular - nomeadamente de potássio, fósforo e ácidos nucleicos - na circulação sanguínea aquando da morte celular. O catabolismo dos ácidos nucleicos conduz à hiperuricemia. A capacidade de excreção renal destas substâncias é ultrapassada neste caso, levando à sua acumulação. O desenvolvimento abrupto de hipercalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia acaba por ter efeitos devastadores sobre os vários órgãos dos quais se destacam os rins, o miocárdio e o sistema nervoso central.

Os fatores de risco incluem: elevada carga tumoral, frequentemente evidenciada por níveis elevados de LDH; tumores quimiossensíveis; elevada taxa proliferativa; leucocitose elevada em doentes com leucemia; hiperuricemia previa ao início de tratamento; disfunção renal prévia; uso concomitante de fármacos nefrotóxicos; depleção de volume.³⁰

Apresentação clínica

A apresentação clínica é variada, podendo ir desde alterações laboratoriais assintomáticas até sinais e sintomas inespecíficos secundários às alterações metabólicas. Em geral surgem alguns dias após o início de terapêutica anti-neoplásica, nomeadamente a quimioterapia.²⁹

A hipercalemia é a alteração metabólica com maior risco de morte iminente. Conduz a alterações da permeabilidade normal das células musculares, com especial destaque para as células do miocárdio. Assim é responsável por alterações electrocardiográficas como ondas T pontiagudas, prolongamento do intervalo PR e alargamento do complexo QRS. Em casos extremos, pode ser responsável por arritmias fatais. Outras manifestações incluem sintomas neuromusculares - como câibras musculares, fraqueza muscular e parestesias - e sintomas constitucionais como náuseas, vômitos e diarreia.

A hiperfosfatemia conduz à precipitação de cristais de fosfato de cálcio nos tecidos moles e órgãos viscerais, provocando danos locais. Secundariamente desenvolve-se hipocalcemia. Clinicamente a hipocalcemia manifesta-se como espasmos musculares, câibras musculares, espasmo carpopedal, parestesia ou tetania. Nas situações mais graves pode incluir sintomas neurológicos, como alteração do estado de consciência, confusão, delírio, alucinações e convulsões, e alterações electrocardiográficas.

Tabela 5 - Neoplasias associadas a SLT

Neoplasias hematológicas
Leucemia Aguda
Leucemia Crónica
Mieloma múltiplo
Linfoma não Hodgkin de alto grau
Outros linfomas não Hodgkin
Neoplasias Sólidas
Cancro da mama
Carcinoma hepatocelular
Leiomiomasarcoma
Cancro do pulmão (pequenas células)
Meduloblastoma
Cancro colorectal metastático
Melanoma metastático
Cancro do ovário
Rabdomiosarcoma
Sarcoma de tecidos moles
Cancro da vulva

O ácido úrico é uma substância pouco solúvel em água. Quando em concentrações elevadas precipita nos túbulos renal, sendo um dos responsáveis pela insuficiência renal. Pode ainda ocorrer precipitação de sais ao nível das articulações, com subsequente desenvolvimento de episódios de gota.

A insuficiência renal aguda, de etiologia multifactorial, manifesta-se por diminuição da diurese. Podem ainda estar presentes as manifestações clínicas de urémia.

Diagnóstico

A síndrome de lise tumoral é definida por um conjunto de alterações laboratoriais e clínicas. O sistema de classificação de Cairo-Bishop é o mais utilizado. (Tabela 6) ³¹

Tabela 6 - Critérios diagnósticos de Síndrome de Lise Tumoral

<p>Síndrome de Lise Tumoral Laboratorial</p> <p>Ácido úrico ≥ 8 mg/dL ou aumento de 25% do valor basal</p> <p>Potássio ≥ 6 mEq/L ou aumento de 25% do valor basal</p> <p>Fósforo ≥ 6.5 mg/dL ou aumento de 25% do valor basal</p> <p>Cálcio ≤ 7 mg/dL ou diminuição de 25% do valor basal</p>
<p>Síndrome de Lise Tumoral Clínico</p> <p>Creatinina ≥ 1.5 vezes o limite superior da normalidade</p> <p>Arritmia cardíaca ou morte súbita</p> <p>Convulsão</p>
<p>Duas ou mais alterações laboratoriais devem estar no período que compreende os 3 dias precedentes ao tratamento e os 7 dias posteriores.</p>

Tratamento

O melhor tratamento é a antecipação da ocorrência de SLT e a sua prevenção. O tratamento preventivo deverá ser iniciado pelo menos 24 a 48 horas antes do início da quimioterapia. O primeiro passo é a identificação dos doentes de risco. Um sistema de estratificação de risco foi proposto, tendo em conta o tipo de tumor, a carga tumoral, o tratamento, a resposta esperada ao tratamento e a função renal. De acordo com a classificação em risco baixo, intermédio e elevado foram estabelecidas recomendações. (Tabela 7)

Para além do risco individual de cada patologia, este sistema de estratificação de risco tem ainda em conta a disfunção renal, o envolvimento renal e a presença de hiperuricémia, hiperfosfatémia e hipercaliémia de base. Assim, perante a presença de um destes fatores, o risco era agravado para o nível seguinte (baixo para intermédio, intermédio para alto).

A base de qualquer prevenção é a monitorização adequada do doente. A hidratação constitui igualmente um passo fundamental, tendo como objetivo manter um débito urinário elevado (mínimo 100mL/h).

O alopurinol inibe a xantina oxidase diminuindo a produção de ácido úrico, e levando à acumulação de compostos pouco solúveis em água (xantina e hipoxantina). Deve ser usado apenas como agente preventivo, uma vez apenas que não tem qualquer efeito sobre o já existente. Assim, demora cerca de 5 a 7 dias até se conseguir obter a normalização dos valores hiperuricemia. Deve ser iniciado dois dias antes do tratamento e mantido por mais três dias. Por este motivo, não está recomendado em doentes com hiperuricemia prévia ($\geq 7,5$ mg/dL) ao

início de tratamento, devendo-se nestes casos optar pela rasburicase. A rasburicase é uma oxidase de ácido úrico que estimula a degradação deste num composto solúvel em água – alantoína. Ao fim de 4 horas, assiste-se a uma diminuição dos níveis de uricémia. Dado o seu custo, deve ser reservado apenas a populações de risco elevado, sobretudo os com disfunção renal ou hiperuricemia grave prévia.²⁹

Tabela 7 - Prevenção da Síndrome de Lise Tumoral de acordo com o risco

Risco baixo	Risco intermédio	Risco elevado
Maioria dos tumores sólidos	Tumores sólidos muito quimiossensíveis (p.e. neuroblastoma, tumor de células germinativas, carcinoma de pequenas células do pulmão), elevada carga tumoral ou doença avançada	-
Mieloma múltiplo	-	-
Leucemia Mielóide Crónica	-	-
Leucemia Linfóide Crónica, com GB < 50 x 10 ⁹ /L, tratado apenas com agentes alquilantes	LLC tratada com terapêuticas alvo e/ou biológicas; e/ou GB ≥ < 50 x 10 ⁹ /L	-
Leucemia Mielóide Aguda e GB < 25 x 10 ⁹ /L e LDH < 2 x limite normal	Leucemia Mielóide Aguda e: GB 25-100 x 10 ⁹ /L ou GB < 25 x 10 ⁹ /L e LDH ≥ 2 x limite normal superior	Leucemia Mielóide Aguda e GB ≥ 100 x 10 ⁹ /L
-	Leucemia Linfóide Aguda e GB < 100 x 10 ⁹ /L e LDH < 2 x limite normal superior	Leucemia Linfóide Aguda e: - GB ≥ 100 x 10 ⁹ /L, ou - LDH ≥ 2 x limite normal superior
-	-	Leucemia/Linfoma de Burkitt
Linfomas Hodgkin	-	-
Linfomas não Hodgkin de baixo grau ¹	-	-
-	Linfoma Linfoblástico estadio I/II e LDH < 2x limite superior normal	Linfoma Linfoblástico e: - estadio III/IV ou LDH ≥ 2 x limite superior normal
Linfoma anaplásico no adulto; Linfoma anaplásico na criança e estadio I/II	Linfoma anaplásico na criança e estadio III/IV	-
Linfomas não Hodgkin de grau intermédio no adulto e LDH normal	LNH de grau intermédio no adulto e LDH acima do normal	LNH de grau intermédio no adulto e LDH acima do normal e elevada carga tumoral
LNH de grau intermédio na criança e estadio I/II	LNH de grau intermédio na criança e estadio III/IV e LDH < 2 x limite superior normal d LDH	LNH de grau intermédio na criança e estadio III/IV e LDH ≥ 2 x limite superior normal d LDH
Monitorização Hidratação +/- Alopurinol 300mg/dia durante 14 dias	Monitorização Hidratação Alopurinol 100 mg/m ² tid (máximo 800mg) dia durante 14 dias (Rasburicase 0.2mg/kg/dia – dose única)	Monitorização Hidratação Rasburicase 0.2 mg/kg/dia durante 5-7 dias

1. LNH de baixo grau: linfocítico pequeno, linfoma folicular, linfoma do manto (variante não blastóide), linfoma associado ao tecido linfoide da mucosa, linfoma B da zona marginal e linfoma T cutâneo
2. LNH de grau intermédio: linfoma T adulto, Linfoma B difuso de grandes células, linfoma T periférico, linfoma do manto (variante blastóide)

O tratamento das principais alterações metabólicas presentes no SLT vem descrito na seguinte tabela:

Tabela 7 - Tratamento de síndrome de lise tumoral

Problema	Tratamento	Doses	Precauções
Insuficiência Renal Aguda	Hidratação endovenosa – NaCl 0.9%	3L/m ² /dia	Disfunção cardíaca sistólica
	Diálise		Se IRA oligúrica refractária à hidratação ou doentes com Insuficiência Cardíaca
Hiperuricémia	Alopurinol	100 mg/m ² /dose PO 8/8 h (dose diária máxima 800 mg) [200-400 mg/m ² /dia em 1 a 3 doses (dose diária máxima 600 mg)]	Reduzir dose em pelo menos 50% se insuficiência renal; interações medicamentosas várias; eficaz apenas na profilaxia; administração EV apenas se ausência de via oral
	Rasburicase	0.05-0.20 mg/kg EV a correr em 30 minutos	Contraindicado na gravidez e deficiência de G6PD. Risco de reações de hipersensibilidade. Ajuste de dose consoante uricémia. Colheitas de sangue para doseamento de ácido sérico devem ser transportadas no gelo.
Hipercaliémia	Insulina regular Dextrose em água	10 UI EV 50 mL Dx 50% EV em bólus, seguido de 50-75mL Dx 10% a correr em 1 hora	Risco de hipoglicémia. Vigiante glicémias.
	Albuterol	20 mg nebulizado	Se hipercaliémia grave
	Gluconato de cálcio 10%	1000 mg EV	Administrar se alterações do ECG ou arritmias. Se necessário repetir.
	Diálise		Hipercaliémia grave refractária ao tratamento
	Bicarbonato de sódio	45mEq EV	Usar apenas se acidose
	Resinas permutadores de potássio	15-30 g PO 6/6h	Pode ser administração por via rectal
Hiperfosfatémia	Diminuir ingestão oral de fósforo		Soros EV sem fósforo
	Quelantes de fósforo: hidróxido de alumínio carbonato de alumínio	300 mg PO tid 30 mL PO 6/6 h	Pode interferir com absorção gastrointestinal de medicamentos
	Diálise		Se refratário ao tratamento
Hipocalcémia	Gluconato de cálcio	1000 mg EV	Apenas se doente sintomático; Usar com precaução na hiperfosfatémia grave

Urgências Infeciosas

NEUTROPÊNIA FEBRIL

A neutropenia febril continua a ser uma das principais complicações dos regimes de quimioterapia apesar dos avanços na prevenção e no tratamento. A mortalidade tem diminuído, mas mantém-se significativa. A taxa de mortalidade ronda os 5% em doentes com tumores sólidos (1% nos de baixo risco), podendo atingir os 11% nalgumas neoplasias hematológicas. O prognóstico é pior em doentes com bacteriemia documentada, com taxas de mortalidade de 18% se bacteriemia por Gram negativo e 5% se por Gram positivo.²²

A febre é definida por uma única temperatura oral igual ou superior a 38.3°C, ou duas leituras de temperaturas iguais ou superiores a 38.0°C com intervalo mínimo entre elas de durante uma hora.³² A neutropenia é considerada quando a contagem absoluta de neutrófilos é inferior a $1.0 \times 10^9/L$. Esta é considerada grave quando a contagem absoluta de neutrófilos é inferior a $0.5 \times 10^9/L$.

Patogénese

A contagem absoluta de neutrófilos (CAN) pode diminuir por interferência direta do tumor na hematopoiese, como ocorre nas leucemias ou na metastização óssea com substituição da medula óssea por células tumorais. No entanto, o efeito citotóxico da quimioterapia constitui o principal responsável. Tipicamente, o nadir da CAN ocorre entre os 5 a 10 dias após a última dose de quimioterapia. Os agentes citotóxicos que mais frequentemente induzem neutropenia incluem: as antraciclina, os taxanos, os inibidores da topoisomerase, os derivados de platina, gencitabina, vinorelbina e alguns agentes alquilantes.³³

O risco de neutropenia febril depende do grau e da duração do nadir dos neutrófilos, assim como das co-morbilidades – nomeadamente disfunção hepática ou renal, da exposição prévia à quimioterapia e da imunossupressão concomitante, entre outros.

A infecção é responsável por cerca de metade dos casos de neutropenia febril.³² A deteção microbiológica de um agente patogénico é possível numa pequena percentagem de casos. As bactérias gram negativss são os agentes mais frequentemente isolados. No entanto, nas últimas décadas as bactérias gram positivas têm assumido uma importância cada vez maior.³⁴

Tabela 8 - Principais microorganismos na neutropenia febril³⁵

Cocos gram positivos	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococci viridians</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> e <i>faecium</i>
Bacilos gram positivos	<i>Corynebacterium</i> ,
Bacilos gram negativos	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Fungos	<i>Candida sp</i>

Apresentação clínica

A febre é frequentemente o único sintoma. Esta é definida por uma única temperatura oral igual ou superior a 38.3°C, ou duas leituras de temperaturas iguais ou superiores a 38.0°C com um intervalo mínimo entre elas de uma hora.³² A capacidade limitada do doente desenvolver

uma resposta inflamatória decorrente do défice de neutrófilos, pode limitar a presença de sinais ou sintomas localizadores do local de infeção. Habitualmente, as infeções apresentam-se de forma atípica: infeções da pele como eritema subtil, meningite sem sinais meníngeos, infeção urinária sem leucocitúria, infeção pulmonar sem alterações auscultatórias ou infiltrados radiológicos.

Diagnóstico

O diagnóstico é determinado pela presença de febre em conjunto com uma CAN inferior a $0.5 \times 10^9/L$ ou previsão de descida abaixo deste valor dentro de 48 horas. O risco de infeção aumenta consideravelmente se CAN $1.0 \times 10^9/L$, sendo tanto maior quanto menor o for este número.

A colheita da história clínica deve ser exaustiva. Deve ainda ser dado realce ao agente de quimioterapia administrado, ao uso recente de antibioterapia, à toma concomitante de corticoides, a intervenções cirúrgicas recentes, a exames microbiológicos passados positivos.

O exame físico deve ser metuculoso. A cavidade oral deve ser examinada, assim como a região perineal. O toque rectal ou qualquer manipulação rectal deve ser evitada. Todos os locais com dispositivos intravenosos devem ser inspecionados.

Recomenda-se a recolha de pelo menos duas hemoculturas, uma das quais a ser colhida do dispositivo intravenoso quando presente. Adicionalmente, exames microbiológicos de urina, expectoração, fezes e líquido cefalorraquidiano devem ser colhidos perante suspeita clínica de infeção destes locais. A radiografia tórax poderá realizar-se na presença de sintomas respiratórios. Todas as colheitas de microbiologia devem ser efetuadas previamente ao início de antibioterapia empírica.

Tabela 9 - Abordagem inicial de doente com suspeita de neutropénia febril

1.	Determinar a existência de cateteres endovenosos
2.	Sinais ou sintomas sugestivos de foco infeccioso <ul style="list-style-type: none"> a. Sistema respiratório b. Sistema gastrointestinal c. Pele d. Região perineal / corrimentos genitourinários e. Orofaringe f. Sistema Nervoso central
3.	Exames microbiológicos prévios positivos existentes no processo clínico
4.	Investigações de rotina <ul style="list-style-type: none"> a. Hemograma completo b. Função renal c. Função hepática d. Coagulação e. Proteína C Reactiva f. Hemoculturas (mínimo de 2), incluindo culturas do cateter endovenoso g. Urina II e urocultura h. Exame microbiológico da expectoração i. Exame microbiológico das fezes j. Exame microbiológico de lesão cutânea k. Radiografia Tórax
5.	Outras investigações <ul style="list-style-type: none"> a. TC de alta resolução (se febril após 72h de antibioterapia apropriada) b. Lavado bronco-alveolar

Tratamento

Após o estabelecimento do diagnóstico de neutropénia febril e a colheita de produtos biológicos para estudos microbiológicos, a administração empírica de antibióticos de largo espectro deve ser o mais precoce possível. Estes doentes podem rapidamente desenvolver um quadro de sépsis, pelo que qualquer atraso aumenta significativamente o risco de mortalidade. Doentes febris sem outros sintomas devem ser tratados, mesmo perante a um exame físico, exames laboratoriais e imagiológicos sem alterações.

O tratamento em regime de internamento ou ambulatório é ditado pela avaliação de risco. Vários instrumentos foram desenvolvidos na tentativa de predizer quais os doentes de alto risco, com maior probabilidade de complicações. O instrumento do *Multinational Association for Supportive Care of Cancer* (MASCC) é o mais utilizado e com validação prospetiva. Tabela 5. Os doentes de baixo risco são aqueles com uma pontuação igual ou superior a 21. Nestes doentes estima-se que o risco de complicação médica e mortalidade é de 6% e 1%, respetivamente.

Doentes de baixo risco, sem comorbilidades significativas, e cuja neutropenia se estima ter a duração inferior a uma semana, podem ser tratados em regime de ambulatório com antibioterapia oral.³⁶ Esta abordagem é controversa, havendo defensores que devam ser sempre hospitalizados pelo menos durante as primeiras 24 horas. Caso a evolução clínica seja favorável o doente pode prosseguir a terapêutica em ambulatório.³⁷ Em qualquer dos casos é fundamental garantir uma vigilância diária apertada

no doente tratado em ambulatório, garantindo um acesso fácil ao hospital caso haja necessidade. A antibioterapia de eleição é a combinação de ciprofloxacina 500 mg tid com amoxicilina-clavunato 500mg/500 mg tid. Outros regimes terapêuticos a ser usados, embora com um menor nível de

Tabela 10 - Avaliação de risco de doente com neutropénia febril - score de MASCC

Peso da doença:	
• Sintomas ausentes ou ligeiros	5
• Sintomas moderados	4
• Sintomas graves	3
Ausência de hipotensão (TAS > 90 mmHg)	5
Ausência de Doença pulmonar obstrutiva	4
Linfoma/tumor sólido sem infeção fúngica prévia	4
Ausência de desidratação	3
Doente ambulatório (aquando início do síndrome febril)	3
Idade < 60 anos	2

evidência incluem, monoterapia com levofloxacina e ciprofloxacina, ou terapêutica combinada de ciprofloxacina com clindamicina. Em caso de agravamento clínico ou persistência de febre por mais de 48 horas, os doentes devem ser hospitalizados. As quinolonas não devem ser usadas no tratamento quando administradas profilaticamente.

Os doentes de alto risco são todos aqueles com pontuação de MASCC inferior a 21, um tempo previsto de neutropenia superior a 1 semana, uma neutropenia grave ($< 0.1 \times 10^9/L$) devem ser hospitalizados e iniciar antibioterapia endoveosa. A escolha da terapêutica de primeira linha está dependente do padrão de isolamento e de resistências do local. A monoterapia é tão eficaz quanto a terapêutica combinada dupla, desde que seja usado um

antibiótico com actividade anti-pseudomonas (Ceftazidime, Cefepime, Carbopenem, Piperaciclina-Tazobactam). A terapêutica dupla deve ser considerada em doentes com neutropenia com duração estimada superior a uma semana, suspeita de resistência antimicrobiana ou instabilidade clínica. Nestes casos pode associar-se um aminoglicosídeo, fluoroquinolona e/ou vancomicina.

Os doentes devem ser avaliados diariamente, quer clínica quer laboratorialmente. Pode ser ainda necessário reavaliação imagiológica caso haja persistência de febre. Perante a melhoria clínica e analítica ao fim de 48 horas, pode suspender-se o aminoglicosídeo na ausência de um agente causal. Caso seja isolado um microorganismo a antibioterapia deverá ser dirigida a este. Se persistir a febre para além das 48 horas pode ser necessário fazer um alargamento da cobertura antibiótica com associação de outros fármacos. Quando a febre se mantém após 4-7 dias, sem isolamento de microorganismo, deve ser adicionado cobertura anti-fúngica.

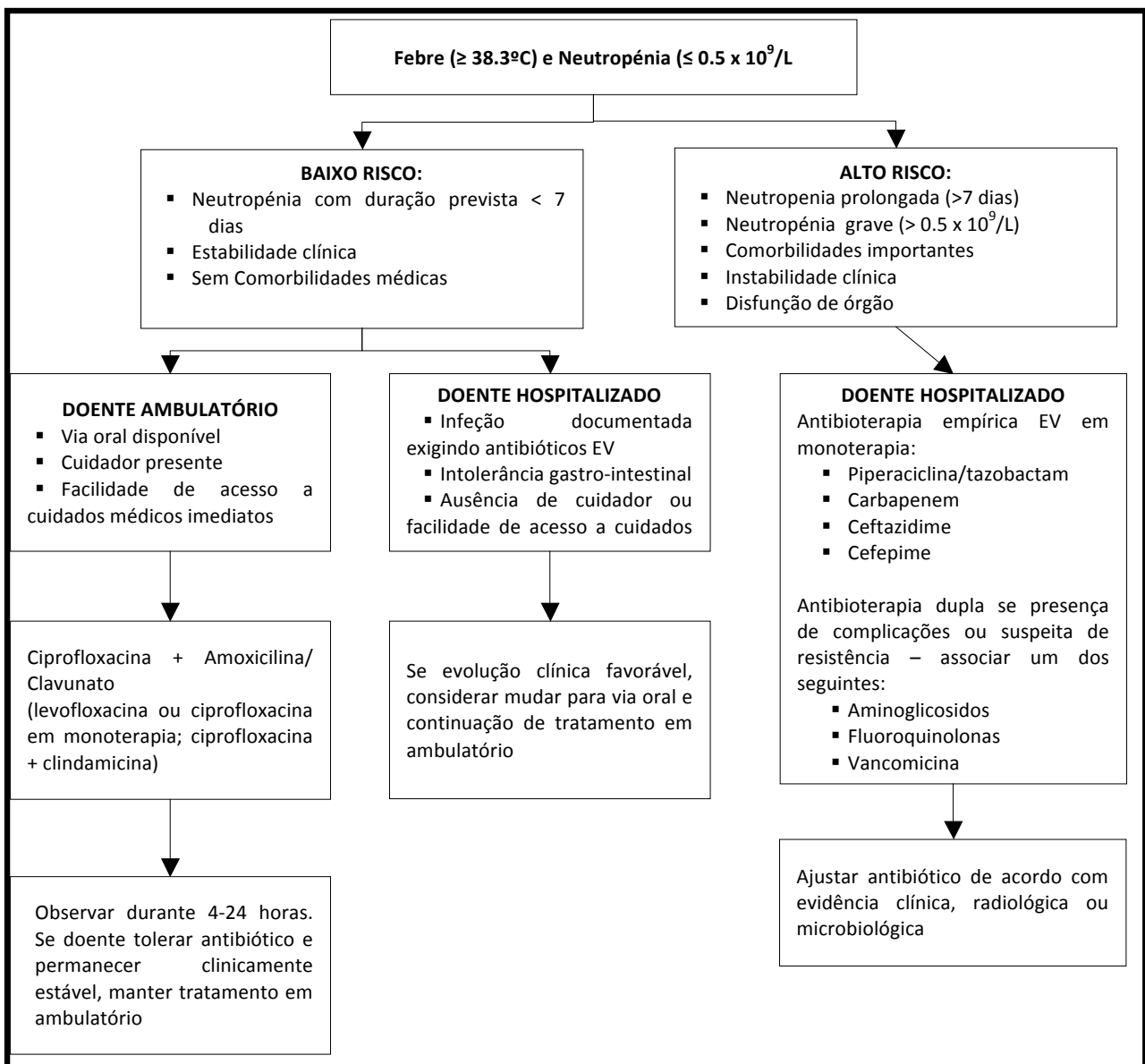


Figura 1 - Abordagem de neutropénia febril

A infecção do cateter venoso central é diagnosticada pela diferença do tempo de positividade (DTP) das hemoculturas colhidas a partir do CVC e do sangue periférico. Uma DTP superior a duas horas é muito sensível e específico de uma bacteriemia relacionada com catéter. No caso da infecção ser secundária a *Staphylococcus coagulase negativo* não é obrigatório remover o dispositivo, no entanto a persistência deste está naturalmente associado a maior risco de infecção recorrente. No caso do microrganismo responsável ser *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, fungos, micobactérias, a remoção do dispositivo endovenoso é mandatária seguida de mais 14 dias de antibioterapia.

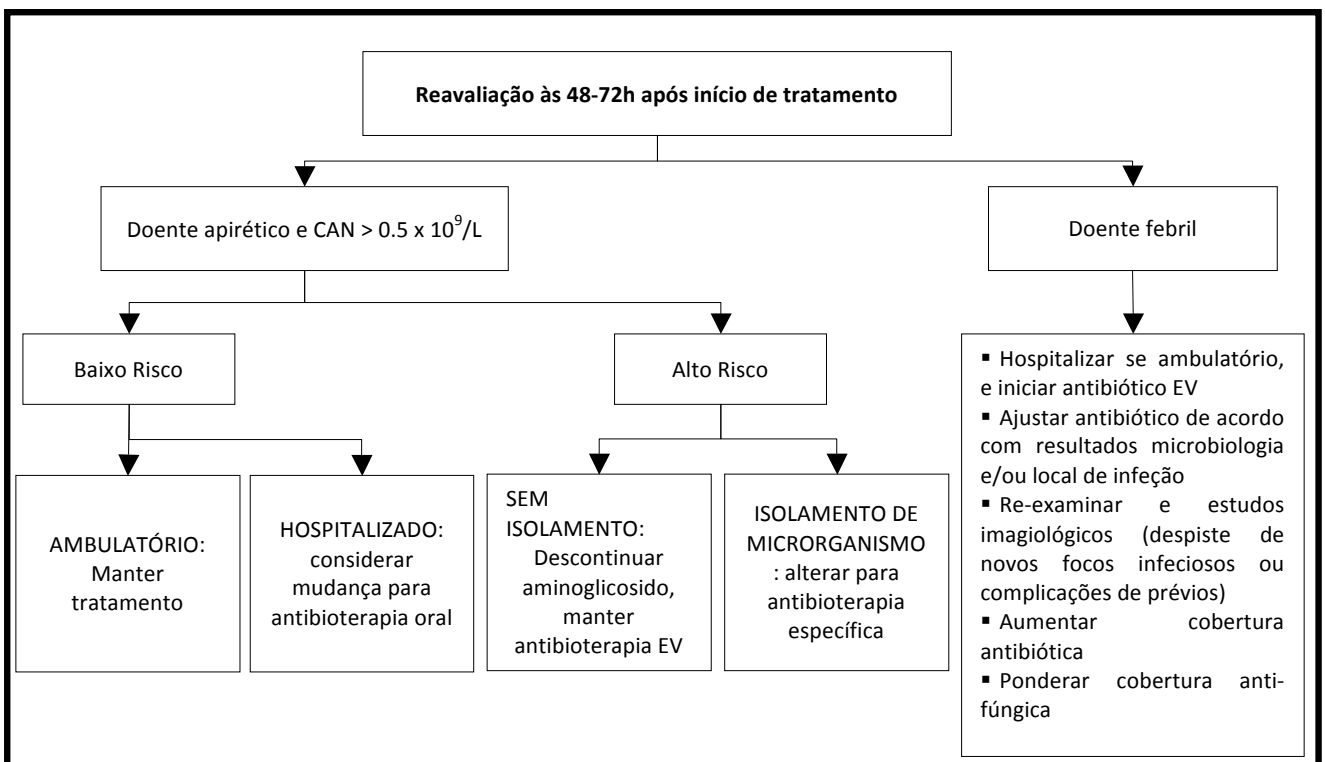


Figura 2 . Reavaliação de neutropénia febril

A antibioterapia deve ser mantida enquanto persistir a neutropenia ($CAN < 0.5 \times 10^9/L$). Se a situação clínica o exigir, pode ser prolongada para além deste período. Se o doente se encontrar assintomático, apirético há 5-7dias, na ausência de complicações e em doentes de baixo risco pode descontinuar-se o antibiótico.

A administração de fatores estimuladores de crescimento mielóides na neutropenia febril pode reduzir a duração média de internamento e o tempo até recuperação da CAN, no entanto não de forma significativa. O seu uso não está aconselhado nestas situações. Porventura, está aprovado o uso de forma profilática.³⁸

Bibliografia

1. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:373-379.
2. Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol.* 2004;24:48-54.
3. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman and Rosenberg Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8ª Edição. Filadelfia: Lippincot Williams & Wilkins, 2008.
4. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality:clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med.* 1990;112:499-504.
5. Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E, et al. Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1268-1270.
6. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood.* 1993;82:1383-1394.
7. Glass DA II, Patel MS, Karsenty G. A new insight into the formation of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;349:2479-2480.
8. Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders. McGraw-Hill, 2010.
9. Carroll MF. A practical approach to Hypercalcemia. *Am Fam Physician.* 2003;67(9):1959-1966.
10. Walls J, Ratcliffe WA, Howell A, et al. Response to intravenous biphosphonate therapy in hypercalcemic patients with and without bone metastases: the role of parathyroid hormone-related protein. *Br J Cancer.* 1994;70:169.
11. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:558.
12. Wisneki LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int.* 1990;46 Suppl:S2611
13. Fillastre JP, Canonne MA, Jeanne C, et al. Letter: Renal function and electrolyte disturbances in normocalcaemic and hypercalcaemic patients treated with mithramycin. *Br J Cancer.* 1974;29:490-491.
14. Warrel RP Jr, Murphy WK, Schulman P, et al. A randomized double-blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer related hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 1991;9:1467
15. Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin, et al. Randomized double blind phase II trial of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer related hypercalcemia. *Cancer J.* 2006;12:47.
16. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1581-89
17. Berghmans T, P. M. (2000;67). A prospective study on hyponatremia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* , 839
18. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Electrolyte disturbances and acute kidney injury in patients with cancer. *Semin Nephrol.* 2010;30(6):534-547.
19. Campling BG, Sarda IR, Baer KA, et al. Secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin by small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 75:2442-51
20. Kamoi K, Ebe T, Hasegawa A, et al. Hyponatremia in small cell lung cancer. Mechanisms not involving inappropriate ADH secretion. *Cancer* 1987;60(5):1089-93
21. Jonhson BE, Damodaran A, Rushin J, et al. Ectopic production and processing of atrial natriuretic peptide in a small cell lung carcinoma cell line and tumor from a patient with hyponatremia. *Cancer* 1997;79(1):35-44
22. Behl D, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic Emergencies. *Crit Care Clin* 2010;26:181-205.

23. Laurenó R, Karp BI. Myelinolysis after Correction of Hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57-62.
24. Murase T, Sugimura Y, Takefuji S, et al. Mechanisms and therapy of osmotic demyelination. *Am J Med.* 2006;119(7 Suppl 1):S69-73
25. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2007;120(11 Suppl 1):S1-21
26. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, et al. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated with furosemide. *Br Med J.*1982;285(6335):89
27. Velez JC, Dopson SJ, Sanders DS, et al. Intravenous conivaptan for the treatment of hyponatremia caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in hospitalized patients: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant.*2010;25:1524-31.
28. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hiponatrémia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:705
29. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1844-1854
30. Coiffer B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-2778
31. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127(1):3-11.
32. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:730-751
33. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer.* 2011;117:1917-1927
34. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis.* 1999;29:490-494
35. Kamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2004;39(suppl 1):S7-10
36. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:427-431
37. Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.*2010;21(suppl 5):v252-v256
38. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2011;11:404