



Hipercalcemia maligna

Autoras: Flávia da Cruz Cardoso e Anna Flávia Brant Andrade

1. Introdução

A hipercalcemia é um distúrbio eletrolítico relativamente comum em pacientes portadores de doença oncológica, sendo uma das principais causas de internação. A presença de hipercalcemia maligna em pacientes com tumores sólidos ou hematológicos está relacionada com pior prognóstico.

2. Epidemiologia

A hipercalcemia maligna é diagnosticada em cerca de 20% a 30% dos pacientes portadores de doença oncológica. Os principais tipos de câncer associados a esse distúrbio são os de mama, rim, pulmão e mieloma múltiplo.

3. Conceito

A hipercalcemia é definida pelo cálcio sérico acima de 10,5mg/dl ou pelo cálcio iônico superior ao valor da normalidade. Se for utilizado o cálcio sérico total, ele deve ser corrigido de acordo com o valor da albumina sérica pela fórmula:

$$\text{Ca corrigido} = \text{Ca dosado (mg/dl)} + 0,8 (4,0 - \text{albumina sérica [g/dl]})$$

4. Manifestações clínicas

A hipercalcemia pode ser classificada como leve, moderada e grave, de acordo com o nível sérico do cálcio. As manifestações clínicas, habitualmente, estão diretamente relacionadas a essa classificação.

Na **hipercalcemia leve** (cálcio acima do limite superior do normal, mas abaixo de 12mg/dl), o paciente pode ser assintomático ou apresentar sintomas inespecíficos, como constipação, depressão e fadiga.

Na **hipercalcemia moderada** (cálcio entre 12mg/dl e 14mg/dl), a manifestação clínica depende do grau de cronicidade da hipercalcemia. Em casos agudos, as principais manifestações são poliúria, polidipsia, desidratação, anorexia, náusea, fraqueza e alterações no sensorio. Já em casos crônicos, geralmente ela é bem tolerada e menos assintomática.

Na **hipercalcemia grave** (cálcio maior que 14mg/dl), os sintomas costumam ser mais severos do que os apresentados na hipercalcemia moderada, acometendo trato gastrointestinal, sistema nervoso central e sistemas renal e cardíaco. Sintomas gastrointestinais, como constipação, anorexia e náuseas, são comuns, sendo a pancreatite e a úlcera péptica menos comuns.

Os sintomas neuropsiquiátricos são mais comuns na hipercalcemia ligada ao hiperparatireoidismo primário. Esses sintomas incluem ansiedade, depressão e disfunção cognitiva. Sintomas graves, como confusão mental e coma, são mais comuns na hipercalcemia grave, principalmente em quadros agudos.

As manifestações renais mais importantes são a poliúria e a insuficiência renal aguda e crônica. A hipercalcemia leve raramente pode levar à insuficiência renal. A hipercalcemia moderada a grave pode levar à redução da taxa de filtração glomerular de maneira reversível, secundária à vasoconstrição renal e à contração de volume pela natriurese, além da redução da ingestão e da espoliação provocadas pela anorexia e por vômitos. No sistema cardiovascular, a hipercalcemia aguda pode gerar encurtamento do intervalo QT e arritmias em pacientes com hipercalcemia grave.

5. Tratamento

O objetivo principal do tratamento da hipercalcemia é a redução do cálcio sérico, seja pela diminuição da reabsorção óssea, pela excreção urinária ou pela diminuição da reabsorção intestinal. Deve-se atentar que em pacientes com hipalbuminemia ou hiperalbuminemia, a concentração sérica de cálcio medida deve ser corrigida para a anormalidade na albumina ou deve ser utilizado o cálcio ionizado. A terapêutica adotada depende da sintomatologia e da gravidade de hipercalcemia.

Paciente assintomático ou levemente sintomático (com cálcio abaixo de 12mg/dl) não requer tratamento imediato, basicamente o tratamento da causa da hipercalcemia, além de evitar fatores agravantes da hipercalcemia, como o uso de alguns medicamentos (diuréticos tiazídicos, carbonato de lítio, suplementos de cálcio e

suplementos de vitamina D acima de 800UI ao dia), desidratação, repouso prolongado ou inatividade e dieta rica em cálcio (mais de 1.000mg ao dia).

Hipercalcemia moderada crônica (cálcio entre 12mg/dl e 14 mg/dl) geralmente não requer tratamento imediato. Porém, quando o quadro é agudo, pode cursar com sintomas neurológicos, requerendo abordagem mais agressiva, com hidratação salina e uso de bisfosfonatos. Pacientes com cálcio acima de 14mg/dl necessitam de tratamento imediato, independentemente de sintomas. O tratamento também é realizado com hidratação salina e com o uso de bisfosfonatos, assim como na hipercalcemia moderada, além do uso da calcitonina.

Na expansão de volume com solução salina 0,9%, a administração de solução salina isotônica deve ser realizada a uma taxa inicial de 200ml a 300ml por hora, que é então ajustada para manter o débito urinário em 100ml a 150ml por hora. Em pacientes com doença cardíaca ou renal, idade avançada e ausência de edema, deve-se atentar à expansão volêmica devido aos riscos de complicações. Apenas em pacientes com risco de sobrecarga hídrica, deve-se associar o uso de diuréticos de alça, associado ao monitoramento da infusão salina. A terapia salina isolada geralmente não é suficiente para a normalização do cálcio sérico, sendo necessária associação com uso do bisfosfonato com ou sem calcitonina, que juntos normalizam o cálcio entre 24 e 48 horas.

A **calcitonina** deve ser utilizada por via intramuscular ou subcutânea, na dose de 4UI por quilo, após quatro a seis horas. Se houver resposta, a dose pode ser repetida a cada 12 horas por um período total de 24 a 48 horas. Se a resposta não for satisfatória, a dose pode ser aumentada para 8UI por quilo a cada seis a 12 horas por um período de até 48 horas. Sua eficácia é limitada às primeiras 48 horas de uso, devido ao desenvolvimento de taquifilaxia, sendo, portanto, seu uso limitado à hipercalcemia grave e associada a reposição salina e bisfosfonatos. É segura, pouco tóxica e reduz efetivamente o cálcio sérico em torno de 1mg/dl a 2mg/dl.

Os **bisfosfonatos** são mais eficazes que hidratação salina e calcitonina, com efeito mais duradouro. São as drogas de predileção para o tratamento da hipercalcemia, iniciando seu efeito cerca de 48 horas após o uso. Além do tratamento da hipercalcemia maligna, também são utilizados para a prevenção de hipercalcemia e de outros eventos esqueléticos, principalmente em pacientes com metástase óssea. Deve-se atentar para valores de *clearance* de creatinina antes da infusão dessa medicação, sendo necessário ajuste da dose se a função renal estiver alterada.

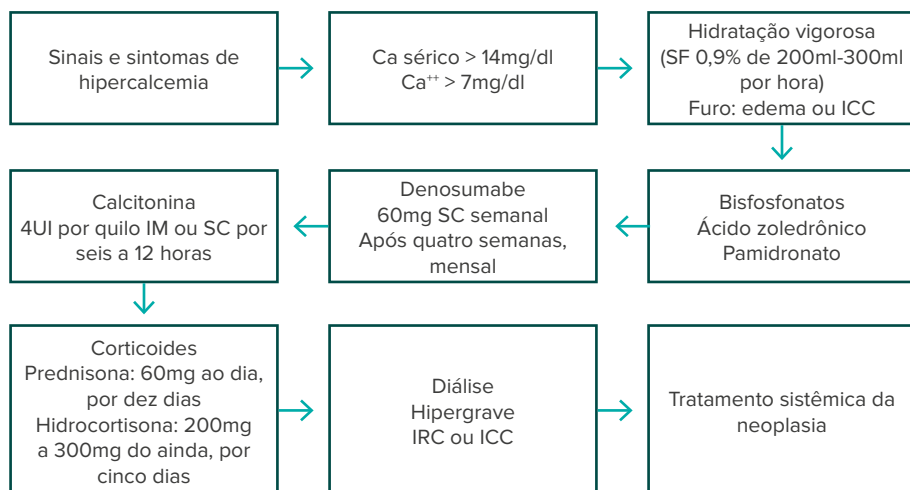
O **ácido zoledrônico** é o bisfosfonato mais potente, sendo a droga de escolha. Deve ser administrado em 15 minutos ou em 30 minutos em caso de disfunção renal, sendo 4mg se *clearance* maior que 60mg/dl; 3,5mg entre 50mg/dl e 60mg/dl; 3,3mg entre 40mg/dl e 49mg/dl; e 3mg entre 30mg/dl e 39mg/dl. Não deve ser utilizado se *clearance* for menor que 30mg/dl. Uma dose única é capaz de reduzir cerca de 88% do cálcio sérico, com maior duração mediana do controle do cálcio em comparação ao pamidronato.

O **pamidronato** é eficaz no tratamento da hipercalcemia, sendo sua resposta máxima com a infusão de 90mg, com redução do cálcio sérico por um ou dois dias e seu efeito por duas ou mais semanas. Em pacientes com função renal alterada (creatinina maior que 4,5mg/dl), a dose deve ser de 30mg a 45mg. É um medicamento bem tolerado, sendo febre baixa o principal efeito colateral. Aliás, os efeitos colaterais principais dos bisfosfonatos são sinais e sintomas semelhantes a uma síndrome gripal e seu uso crônico pode causar osteonecrose de mandíbula e fratura do fêmur.

O **denosumabe** é um anticorpo monoclonal do ligante do fator nuclear *kappa*, indicado em pacientes refratários ao uso de bisfosfonatos ou com alteração da função renal grave, pois não tem depuração renal, devendo ser utilizado em associação com solução salina e calcitonina. Deve ser realizada dose inicial de 60mg subcutânea, com constante monitoramento do cálcio devido ao risco de hipocalcemia. Tem efeito com a redução do cálcio entre dois a quatro dias.

A **diálise** é indicada em hipercalcemias graves, quando o paciente é portador de doença renal crônica ou insuficiência cardíaca congestiva que impeçam hidratação salina ou na presença de disfunção neurológica. O uso de **corticoides** é restrito à hipercalcemia decorrente da produção de calcitriol (linfoma ou doença granulomatosa). Deve-se utilizar 60mg ao dia de prednisona por dez dias ou 200mg a 300mg ao dia de hidrocortisona por cinco dias. É importante a realização do tratamento da neoplasia de base.

Fluxograma



Referências

1. Stewart AF. Clinical practice: hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005;352(4):373-9.
2. Burt ME, Brennan MF. Incidence of hypercalcemia and malignant neoplasm. Arch Surg. 1980;115(6):704-7.

3. Ladenson JH, Lewis JW, McDonald JM et al. Relationship of free and total calcium in hypercalcemic conditions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(3):393-7.
4. Shane E, Irani D. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (ed.). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Washington (DC): American Society for Bone and Mineral Research; 2006.
5. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia: its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med.* 2004;115(4):69-70.
6. Gardner EC Jr., Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J.* 1981;74(2):197-9.
7. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia: role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. *J Clin Invest.* 1983;71(6):1624-32.
8. Lins LE. Reversible renal failure caused by hypercalcemia: a retrospective study. *Acta Med Scand.* 1978;203(4):309-14.
9. Ahmed R, Hashiba K. Reliability of QT intervals as indicators of clinical hypercalcemia. *Clin Cardiol.* 1988;11(6):395-400.
10. Kiewiet RM, Ponssen HH, Janssens EN et al. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Neth J Med.* 2004;62(3):94-6.
11. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA et al. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med.* 2004;27(2):153-60.
12. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1196-203.
13. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the intensive care unit: a review of pathophysiology, diagnosis, and modern therapy. *J Intensive Care Med.* 2015;30(5):235-52.
14. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q J Med.* 1981;50(200):473-81.
15. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med.* 2008;149(4):259-63.
16. Defos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med.* 1981;95(2):192-7.
17. Gucalp R, Theriault R, Gill I, Madajewicz S et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia: double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med.* 1994;154(17):1935-44.
18. 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(2):558-67.
19. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med.* 1993;95(3):297-304.
20. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol.* 2006;17(6):897-907.
21. Dietzek A, Connelly K, Cotugno M et al. Denosumab in hypercalcemia of malignancy: a case series. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(2):143-7.
22. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron.* 1996;72(3):424-8.

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**
<http://ocacademia.com>

