Hipercalcemia: avaliação e princípios do tratamento

Hypercalcemia: evaluation and principles of treatment

Rafaela Martinez Copês[1], Pietra Zorzo[2], Melissa Orlandin Premaor[3]

RESUMO

A hipercalcemia é um problema clínico relativamente comum na prática clínica; todavia, o seu diagnóstico e manejo são pouco discutidos em nível ambulatorial. Esta revisão visa discutir o diagnóstico de hipercalcemia, suas manifestações clínicas, principais causas e princípios de tratamento em nível de atenção primária em saúde. Considera-se hipercalcemia quando o cálcio total ou ionizado encontra-se no limite superior da normalidade, com níveis superiores a 10,5 mg/dl para o cálcio total. Em indivíduos em que não haja alteração do pH e das proteínas, a aferição do cálcio total é extremamente confiável e não existe motivo para a solicitação de cálcio ionizado. A principal causa de hipercalcemia em pacientes ambulatoriais é o hiperparatireoidismo primário; entretanto, valores de cálcio total superiores a 13 mg/dl não são usuais nestes pacientes, e a presença de neoplasia deve ser investigada. O tratamento da hipercalcemia objetiva reduzir os níveis séricos de cálcio e, se possível, tratar a doença de base. A terapia inicial da hipercalcemia inclui simultaneamente a hidratação com solução salina e o uso de calcitonina e bisfosfonatos. Indivíduos com níveis séricos superiores a 13,5 mg/dl devem ser encaminhados a um serviço de emergência.

UNITERMOS: Hipercalcemia, Atenção Primária à Saúde, Hiperparatireoidismo Primário, Neoplasias.

ABSTRACT

Hypercalcemia is a relatively common clinical problem in clinical practice; however, its diagnosis and management are hardly discussed at an outpatient level. This review discusses the diagnosis of hypercalcemia, its clinical manifestations, main causes and principles of treatment at the level of primary health care. A diagnosis of hypercalcemia is made when the total or ionized calcium is in the upper limit of normality, with total calcium levels above 10.5 mg/dL. In subjects where there is no change in pH and proteins, measurement of total calcium is extremely reliable and there is no reason for requesting ionized calcium. The main cause of hypercalcemia in outpatients is primary hyperparathyroidism; however, total calcium values greater than 13 mg/dl are unusual in these patients and the presence of neoplasm should be investigated. Treatment aims to reduce serum calcium levels and if possible treat the underlying disease. Initial therapy of hypercalcemia includes simultaneous hydration with saline and the use of calcitonin and bisphosphonates. Individuals with serum levels higher than 13.5 mg/dL should be referred to an emergency department.

KEYWORDS: Hypercalcemia, Primary Health Care, Primary Hyperparathyroidism, Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O cálcio é um íon essencial para vários processos vitais ao corpo humano, tais como potências de ação, formação óssea, etc. As concentrações de cálcio circulantes flutuam através da regulação de três principais sítios responsáveis pelo transporte e estoque do cálcio (intestino, rim e osso) (1, 2). A concentração de cálcio sérico total é mantida através de um mecanismo de feedback rigoroso e estão envolvidos neste controle os hormônios 1,25-diidroxivitamina D e hormônio da paratireoide (2). Usualmente, os níveis séricos de cálcio total são mantidos entre 8,8 e 10,4 mg/d (2).

A hipercalcemia é um problema clínico relativamente comum, que ocorre quando a quantidade de cálcio que entra na circulação a partir dos sítios de absorção excede a excreção de cálcio através do rim e a sua deposição no osso.

[1] Médica. Mestranda em Ciências da Saúde – Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).
[2] Acadêmica do curso de Medicina. Bolsista de Iniciação Científica do Centro de Ciências da Saúde – UFSM.
[3] Doutorado. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Maria.

Isso acontece quando há uma reabsorção óssea acelerada, absorção gastrointestinal excessiva e/ou diminuição da excreção renal de cálcio. As principais causas de hipercalcemia são o hiperparatireoidismo primário e as neoplasias malignas, sendo ambas responsáveis por mais de 90% dos casos de hipercalcemia (2, 3).

Apesar de a hipercalcemia ser um problema comum na prática clínica, muitas vezes, seu diagnóstico e manejo são pouco discutidos em nível ambulatorial. O presente artigo visa discutir o diagnóstico de hipercalcemia, suas manifestações clínicas, etiologia e princípio de tratamento em nível de atenção primária em saúde.

REVISÃO DE LITERATURA

Quando solicitar a dosagem de cálcio sérico

A hipercalcemia costuma ser paucisintomática ou assintomática (3). Por outro lado, doenças como o hiperparatireoidismo primário são extremamente frequentes na população em geral. A prevalência de hiperparatireoidismo primário chega a 1 em cada 1000 pessoas, sendo que esta aumenta com o aumento da idade (4). Desta maneira, recomenda-se que a dosagem sérica de cálcio total seja um exame de rotina em todos os indivíduos idosos (5, 6).

Diagnóstico de hipercalcemia

Considera-se hipercalcemia quando o cálcio total ou ionizado encontra-se no limite superior da normalidade, esses valores são usualmente 10,5 mg/dl (2,6 mmol/L) para o cálcio total e 5,3 mg/dl (1,32 mmol/L) para o cálcio ionizado (3). Recomenda-se que o diagnóstico de hipercalcemia seja confirmado em pelo menos dois exames laboratoriais, haja vista que vários fatores pré-analíticos e analíticos podem influenciar na realização deste exame (Tabela 1) (3). A exceção a esta regra são indivíduos que apresentarem cálcio total acima de 13,5 mg/dl e/ou sintomas neurológicos que devem ser referidos a um serviço de emergência imediatamente (3, 7).

Uma das dúvidas mais comuns do médico clínico é quando solicitar o cálcio ionizado em vez do cálcio total. A medida do cálcio total compreende o cálcio ionizado (ou livre), o cálcio ligado a proteínas e o cálcio complexado a pequenos aníons inorgânicos e orgânicos (7). Em indivíduos normais, esta distribuição se dá da seguinte maneira: 50% do cálcio total é composto pelo cálcio livre, 40% pelo cálcio ligado a proteínas e 10% pelo cálcio complexado (7). Esta relação se mantém estável desde que não haja alteração do pH e das proteínas séricas (3, 7). Em indivíduos sem essas alterações, a aferição do cálcio total é extremamente confiável e não existe motivo para a solicitação de cálcio ionizado (3, 6-8). A correção do cálcio pelos níveis séricos de albumina é uma ferramenta útil em pacientes idosos e desnutridos (Tabela 2) (4); todavia, estudos atuais mostram que esta não deve ser utilizada em pacientes renais crônicos, indivíduos internados em unidades de terapia intensiva ou indivíduos em que, além da alteração das proteínas séricas, apresentem também alteração do pH sérico. Nesses casos, se deve solicitar o cálcio ionizado (7).

Manifestações clínicas da hipercalcemia

A maioria dos indivíduos com hipercalcemia apresenta sintomas leves, inespecíficos ou ausentes. Os níveis séricos de cálcio necessitam estar acima de 12 mg/dl para que o indivíduo comece a apresentar disfunção gastrointestinal, geralmente constipação; renal, principalmente poliúria e/ou polidipsia, mas também há descrição de litíase renal, nefrocalcinose e insuficiência renal; ou disfunção neurológica. Essas últimas podem variar desde sonolência e cansaço leves à depressão, cefaleia, fadiga, letargia, psicose, estupor ou coma (3, 4, 9, 10). Sintomas inespecíficos, como anorexia, náuseas ou vômitos, também podem estar presentes (6, 9, 10). No sistema cardiovascular, podem ocorrer arritmias, tais como bradicardia, bloqueio atrioventricular, encurtamento do intervalo QT. Mais raramente, pode ocorrer em pacientes com hiperparatireoidismo úlcera péptica, trombose venosa (3, 10, 11). A severidade dos sintomas depende do nível sérico de cálcio. Os sintomas costumam ser mais exuberantes se a hipercalcemia se desenvolve rapidamente (3, 9). Manifestações neurológicas são consideradas como urgência e estes pacientes devem ser encaminhados a um serviço de emergência rapidamente. Da mesma maneira, indivíduos com níveis séricos muito altos (cálcio total acima de 13,5 mg/dl) também devem ser considerados como urgência e encaminhados (3).

Tabela 1 – Fatores que podem elevar falsamente os valores de cálcio sérico.

Fatores da coleta	Fatores do paciente
Torniquete prolongado	Alterações das proteínas séricas
Estase venosa	Alterações do pH sérico
Postura	Alterações dos ácidos graxos livres séricos
Tubo de coleta com citrato	Alterações das bilirrubinas séricas
Temperatura	Uso de heparina, citrato ou bicarbonato
Tubo de coleta com excesso de anticoagulantes	Alterações do lactato, fosfato, piruvato, β-hidroxibutirato, sulfato ou *anion gap*

Tabela 2 – Correção do cálcio total sérico pelos valores de albumina sérica.

Correção
Cálcio total ajustado (mg/dl) = Cálcio total medido (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumina medida (g/L)]

Causas de hipercalcemia

A principal causa de hipercalcemia em pacientes ambulatoriais é o hiperparatireoidismo primário (4, 10-12). A incidência desta moléstia aumenta com a idade e com o sexo feminino. A maioria dos casos de hiperparatireoidismo primário é causada pelo aumento na produção do hormônio da paratireoide (PTH) devido a um adenoma isolado desta glândula. Isso ocorre em 80 a 85% dos casos (4, 11, 12). Nos 10 a 15% restantes, o aumento da produção de PTH é originado de uma hiperplasia das quatro glândulas (4, 10-12). O hiperparatireoidismo primário geralmente é uma doença esporádica, mas, algumas vezes, pode ser parte de uma síndrome hereditária, por exemplo, neoplasia endócrina múltipla tipos 1 e 2A (Tabela 3) (3, 10, 11).

Como o hiperparatireoidismo é uma doença de evolução lenta, os níveis séricos de cálcio total costumam ser inferiores ou iguais a 11 mg/dl, e os pacientes apresentam poucas queixas (5). Nestes indivíduos, o aumento dos níveis séricos do PTH gera reabsorção do cálcio no esqueleto e reabsorção renal de cálcio com consequente hipercalcemia (2, 10).

A segunda causa mais frequente de hipercalcemia em pacientes ambulatoriais são as neoplasias (9). Aproximadamente 20-30% dos pacientes com neoplasia apresentarão hipercalcemia no curso de sua doença (11). Essa hipercalcemia está associada a prognóstico reservado e pode se apresentar como situação de emergência nesses pacientes (13-15).

Valores de cálcio total superiores a 13 mg/dl não são comuns em pacientes com hiperparatireoidismo primário (3). Desta maneira, quando um indivíduo apresentar cálcio total superior a esse valor, a primeira suspeita diagnóstica deve ser neoplasia.

Tanto tumores sólidos como tumores hematológicos podem apresentar hipercalcemia. Na maioria dos indivíduos com neoplasia e hipercalcemia, essa se deve à produção da Proteína Relacionada ao Hormônio da Paratireoide (PTHrP) ou à lesão osteolítica localizada (Tabela 3) (3, 9). A lesão osteolítica localizada costuma causar hipercalcemia em sujeitos que apresentem um comprometimento ósseo grande. São exemplos deste mecanismo de ação o mieloma múltiplo e o câncer de mama. A secreção humoral sistêmica de PTHrP é mais comum em carcinomas escamosos, por exemplo, câncer de esôfago, pulmão, cevix, cabeça e pescoço, etc. e nos cânceres de rim, bexiga e ovário. Câncer de mama também pode causar hipercalcemia por este mecanismo. Menos frequentemente, linfomas e disgerminomas ovarianos podem produzir a forma ativada da vitamina D, 1,25-diidroxivitamina D [1,25(OH)2D ou calcitriol], com consequente hipercalcemia. A produção verdadeira de PTH por uma neoplasia, apesar de descrita, costuma ser muito rara(3, 9).

Na insuficiência renal crônica, a hipercalcemia costuma ocorrer por uma administração em excesso da $1,25(OH)_2D$ ou seus análogos, hiperparatireoidismo terciário ou complicações de um transplante renal (Tabela 3)(3, 9). Já na injúria renal aguda, o mecanismo da hipercalcemia é geralmente a rabdomiólise e esta acontece durante a fase poliúrica desta síndrome (3, 9).

A intoxicação pelas formas não ativadas da vitamina D, colecalciferol e 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D ou calcidiol] é extremamente rara. Acredita-se que esta se deva a

Tabela 3 – Causas de hipercalcemia.

Hormônio da paratireoide	**Hiperparatireoidismo primário**
	Esporádico
	Familiar
	Neoplasia endócrina múltipla I ou IIA
	Hiperparatireoidismo terciário
Neoplasias	**Hipercalcemia humoral da malignidade**
	PTHrP
	Osteólise local
	Citocinas
	PTHrP local
	Linfoma produtor de 1,25[OH]2D
	PTH ectópico na malignidade (muito raro)
Vitamina D	**Doença granulomatosa produtora de 1,25[OH]2D**
	Sarcoidose
	Tuberculose
	Beriliose
	Coccidioidomcose
	Vitamina D
	Metabolitos da vitamina D
	Análogos da vitamina D
	Intoxicação por suplementos de vitamina D (muito rara)
Insuficiência Renal	**IRC tratada com cálcio e 1,25[OH]2D ou Análogos da vitamina D**
	Hiperparatireoidismo terciário
	Rabdomiólise e IRA
	Transplante renal
Outras Causas Endócrinas	**Tireotoxicose**
	Insuficiência Adrenal
	Feocromocitoma
	Acromegalia
Medicações	**Diuréticos tiazídicos**
	Lítio
	Síndrome leite-álcali
	Carbonato de cálcio
	Antiácidos
	Ingestão de grandes quantidades de leite (muito rara)
	Vitamina A
	Tamoxifeno
	Teofilina
Outras Causas	**Imobilização**
	Hipercalcemia familiar hipocalciúrica
	Doença de Paget
	Hipofosfatasia
	Deficiência congênita de lactase
	Condrodisplasia metafisária

PTH= Hormônio da Paratireoide
PTHrP= Proteína Relacionada ao Hormônio da Paratireoide
1,25[OH]2D= 1,25-diidroxivitamina D
IRC= insuficiência renal crônica
IRA = injúria renal aguda

um deslocamento da forma ativada das proteínas carreadoras por doses maciças das formas descritas anteriormente. Já a forma ativada, o calcitriol, pode causar hipercalcemia e intoxicação facilmente(3, 9).

Tireotoxicose, insuficiência adrenal, feocromocitoma, acromegalia também podem ser causa de hipercalcemia em adultos (Tabela 3). Vale salientar que algumas medicações, tais como diuréticos tiazídicos, lítio, vitamina A, tamoxifeno e teofilina, também podem causar hipercalcemia (3, 9). A ingestão excessiva de carbonato de cálcio e antiácidos está associada à síndrome leite-álcali, especialmente em indivíduos com algum grau de insuficiência renal (3, 9).

Imobilização é uma causa menos frequente, mas bem estabelecida de hipercalcemia. A doença de Paget, por sua vez, é uma causa cada vez mais rara de hipercalcemia, pois sua prevalência vem diminuindo mundialmente (3, 9). Doenças genéticas, tais como a doença autossômica dominante hipercalcemia familiar hipocalciúrica, também são causas de níveis séricos aumentados de cálcio (Tabela 3)(3, 9).

Quais exames solicitar

O principal exame a ser solicitado em indivíduos com hipercalcemia confirmada é a dosagem do PTH intacto. Nos últimos anos, houve uma polêmica referente ao ensaio para a aferição do PTH e sua capacidade de diferenciar este hormônio de formas inativas; entretanto, após o surgimento de ensaios de segunda e terceira geração, os problemas foram solucionados (3, 5). Atualmente, conforme as recomendações da Sociedade Americana de Endocrinologia, não existem diferenças entre os ensaios de PTH intacto de primeira e segunda geração para o fim diagnóstico do hiperparatireoidismo primário (5, 6), podendo o clínico solicitar qualquer um deles. Os valores de referências modificam conforme a técnica utilizada e devem ser considerados anormais os valores acima do limite superior da técnica (16).

Em indivíduos com o diagnóstico de hiperparatireoidismo confirmado, devem ser excluídas causas de hiperparatireoidismo terciário, como insuficiência renal e deficiência de vitamina D. Portanto, nesses indivíduos, creatina e 25-hidroxivitamina D séricas devem ser solicitadas (5, 17).

Por sua alta prevalência, as neoplasias devem ser afastadas e os exames solicitados conforme a história clínica. Neoplasias muito prevalentes como pulmão, mama, próstata e mieloma devem ser sempre investigadas. Recomenda-se que o indivíduo com hipercalcemia seja submetido a, pelo menos, um radiograma de tórax, eletroforese de proteínas e mamografia ou antígeno prostático específico (conforme o sexo do paciente).

Princípios do tratamento

O tratamento da hipercalcemia objetiva reduzir os níveis séricos de cálcio e, se possível, tratar a doença de base. O tratamento reduz o cálcio sérico através da inibição da reabsorção de cálcio, do aumento da excreção renal de cálcio ou da diminuição da absorção intestinal de cálcio. A escolha ideal de tratamento depende da causa e da severidade da hipercalcemia.

Pacientes que apresentam hipercalcemia assintomática ou levemente sintomática – esta última consiste em sintomas inespecíficos, tais como cansaço leve ou constipação – e com cálcio sérico total menor que 12mg/dL, não requerem tratamento imediato. Da mesma forma, em indivíduos em que a elevação ocorre de maneira lenta e crônica, níveis séricos de cálcio entre 12 e 13,5 mg/dL costumam causar poucas alterações a longo prazo e não necessitam tratamento na ausência de sintomas (3). Todavia, esses pacientes devem ser encaminhados a um serviço de atenção secundária, conforme a respectiva etiologia, para acompanhamento.

Em pacientes com hiperparatireoidismo primário e sintomáticos, o tratamento indicado é a remoção cirúrgica do tecido anormal das paratireoides. Os critérios atuais para a indicação de cirurgia são: cálcio sérico >1mg/dL acima do limite superior do valor do laboratório, idade <50 anos, osteoporose, depuração da creatinina endógena <60ml/min (5, 6). Indivíduos que apresentem algum desses critérios devem ser referenciados para um serviço cirúrgico especializado.

Por outro lado, um aumento agudo nas concentrações séricas de cálcio pode causar alterações neurológicas e de sensório, o que requer medidas agressivas. Além disso, indivíduos com concentrações séricas de cálcio superiores a 13,5 mg/dL também necessitam de tratamento imediato, a despeito da presença ou não de sintomas. Por esse motivo, esses pacientes deverão ser encaminhados a um serviço especializado no atendimento de urgência ou emergência.

Todas as medidas descritas a seguir são utilizadas para redução no nível sérico de cálcio e devem ser associadas, sempre que possível, ao tratamento etiológico do distúrbio.

A terapia inicial da hipercalcemia inclui simultaneamente a hidratação com solução salina (NaCl 0,9%), a calcitonina e bisfosfonatos.

1. Medicações utilizadas no tratamento da hipercalcemia:

a) Solução salina

A solução salina isotônica corrige uma possível depleção de volume por perda de sal urinária induzida pela hipercalcemia e, eventualmente, também por vômitos. A hipovolemia exacerba a hipercalcemia, pois prejudica a depuração renal de cálcio. A velocidade de infusão da solução depende de diversos fatores, incluindo a severidade da hipercalcemia, a idade do paciente e a presença de comorbidades, especialmente cardíacas ou renais. Um regime razoável, na ausência de edema, é a administração de salina isotônica em uma taxa inicial de 200-300ml/hora e, após, ajustar para manter uma diurese entre 100-150ml/hora(18). A solução salina raramente normaliza a concentração de cálcio sérico em pacientes com hipercalcemia moderada ou severa, necessitando da associação de bisfosfonatos e calcitonina(18).

b) Diuréticos

Os diuréticos de alça, particularmente a furosemida, eram rotineiramente recomendados no manejo da hipercalcemia por aumentarem a taxa de excreção urinária do cálcio. No entanto, embora considerados por muitos autores como tratamento de primeira linha para hipercalcemia, o uso de diuréticos de alça ainda necessita de evidências científicas para suportar o seu uso (11). Ressalta-se que os diuréticos tiazídicos são poupadores de cálcio, não estando indicados nesta situação. Eles podem, inclusive, piorar o quadro de hipercalcemia. (19)

c) Calcitonina

A calcitonina reduz o cálcio sérico através do aumento da excreção renal deste íon e, mais importante, diminuindo a reabsorção óssea por interferir na função dos osteoclastos (20, 21). Este medicamento é usualmente administrado intramuscular ou subcutâneo a cada 12 horas (4UI/Kg). Nesta posologia, é uma droga segura e não tóxica, reduzindo a concentração de cálcio sérico em no máximo 1-2mg/dL, tendo sua eficácia limitada às primeiras 48 horas (22). Quando utilizada por um período superior a 48 horas, pode gerar taquilafilaxia (22, 23). Este medicamento deve ser utilizado em associação à hidratação e aos bisfosfonatos no manejo inicial da hipercalcemia severa (24). O maior benefício da calcitonina é em indivíduos que apresentam cálcio sérico > 14 mg/dL(22).

d) Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos inibem a liberação de cálcio através da interferência na reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Eles são efetivos no tratamento de hipercalcemia resultante do excesso de reabsorção óssea de qualquer causa. Todos os bisfosfonatos são eficazes em reduzir os níveis séricos de cálcio, apesar de existir alguma diferença na potência dos mesmos. Esses medicamentos são relativamente pouco tóxicos e são superiores à calcitonina e à hidratação no tratamento da hipercalcemia moderada a severa em indivíduos com neoplasia (25-32). Por esse motivo, bisfosfonatos são, atualmente, a primeira escolha para o tratamento de indivíduos com cálcio superior a 13,5 mg/dL e com presença de malignidade. Como estes medicamentos demoram de dois a quatro dias para ter seu efeito máximo, eles devem ser administrados conjuntamente com a calcitonina e a hidratação durante este período (11, 25, 28). É importante ressaltar que a calcitonina e a hidratação reduzem mais rapidamente os níveis séricos de cálcio, enquanto que os bisfosfonatos apresentam um efeito mais sustentado (11, 25, 28).

Os bisfosfonatos usualmente utilizados para o tratamento da hipercalcemia associada a malignidades são: pamidronato, ácido zoledrônico, ibadronato, clodronato e etidronato (este último não é mais comercializado no Brasil) (11, 25, 28). Dentre eles, o ácido zoledrônico e o pamidronato são os bisfosfonatos de escolha por apresentar maior potência e experiência de uso. O ácido zoledrônico pode ser administrado em um período de 15 minutos e foi superior ao pamidronato na redução dos níveis séricos de cálcio em dois ensaios clínicos (29); todavia, o seu custo costuma ser duas vezes maior que o do pamidronato.

Os efeitos adversos do uso dos bisfosfonatos incluem sintomas gripais, muitas vezes exuberantes, mas que costumam aliviar com o tratamento com paracetamol (11). Alguns autores recomendam a pré-medicação rotineira com 500 mg de paracetamol antes da administração de ácido zoledrônico (33). Os bisfosfonatos também causam hipofosfatemia leve e, algumas vezes, hipocalcemia assintomática (11). Esta última é mais frequente quando os indivíduos tratados apresentam a comorbidade deficiência de vitamina D (34). Eles devem ser utilizados com cautela em pacientes com insuficiência renal, pois costumam exacerbar a perda renal de maneira similar ao uso de contrastes (35). Mais raramente, o uso repetido de e em altas doses desses medicamentos tem sido associado ao risco de desenvolvimento de osteonecrose de mandíbula (11). Essa patologia foi descrita principalmente em sujeitos com mieloma múltiplo ou doença óssea metastática (11).

Recomenda-se a administração de uma dose única de bisfosfonatos (pamidronato 60-90mg, ácido zoledrônico 4mg, ibadronato 6mg, clodronato 600mg), repetida mensalmente ou conforme a necessidade do paciente (11, 25, 28).

e) Calcimiméticos

Os calcimiméticos são drogas que modulam diretamente o receptor sensível ao cálcio extracelular (CaSR) e, por esse motivo, diminuem os níveis séricos de cálcio, diminuindo os níveis séricos de PTH. Esses medicamentos são eficazes na redução da hipercalcemia severa decorrente do carcinoma de paratireoide e no tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes em hemodiálise (5, 6, 10). O cinacalcete foi eficaz em reduzir a hipercalcemia nos indivíduos com hiperparatireoidismo primário (8); entretanto, este ainda não é universalmente recomendado pois não alterou outros desfechos, tais como densitometria óssea nesses indivíduos. Nos Estados Unidos, no Brasil e em alguns países da Europa este medicamento é aprovado para o uso em indivíduos com hiperparatireoidismo primário e hipercalcemia severa que apresentam contraindicação ao tratamento cirúrgico (4, 36).

f) Glicocorticoides

Os glicocorticoides foram muito utilizados no passado para o tratamento da hipercalcemia causada por malignidades hematológicas. Com o advento dos bisfosfonatos injetáveis, este uso ficou em segundo plano. Atualmente, o seu uso é restrito a doenças em que o mecanismo da hipercalcemia seja a produção ectópica de $1,25(OH)_2D$ (9). Esses medicamentos são raramente eficazes para hipercalcemia associada a tumores sólidos.

g) Nitrato de gálio

O nitrato de gálio não é aprovado para o tratamento da hipercalcemia pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Esse medicamento inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos e inibe também a secreção de PTH *in vitro*. Ele parece ser efetivo no tratamento da hipercalcemia mediada e não mediada pelo PTH (37-40). O gálio

é uma droga potencialmente nefrotóxica e necessita ser administrado em infusão contínua durante 5 dias. Portanto, devido às restrições mencionadas, o tratamento da hipercalcemia por excesso de reabsorção óssea deve ser realizado com bisfosfonatos.

2. Outras Medidas:

a) Diálise

A diálise é considerada tratamento de última escolha, e está indicada para hipercalcemia refratária ou hipercalcemia severa associada a malignidades em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca, nos quais a hidratação não pode ser administrada efetivamente de forma segura (41, 42).

COMENTÁRIOS FINAIS

A hipercalcemia é um problema comum na prática clínica e deve ser pesquisada rotineiramente em nível ambulatorial, especialmente em indivíduos idosos. Apesar da ampla divulgação de que o cálcio ionizado é superior ao cálcio total, isso só é verdade em indivíduos que apresentem alterações de pH ou proteínas séricas, não existindo nenhuma vantagem na sua solicitação rotineira. A principal causa de hipercalcemia em nível ambulatorial é o hiperparatireoidismo primário. Indivíduos com hipercalcemia confirmada devem ser encaminhados para um serviço de atenção secundária para acompanhamento.

REFERÊNCIAS

1. Blair HC, Robinson LJ, Huang CL, Sun L, Friedman PA, Schlesinger PH, et al. Calcium and boné disease. BioFactors. 2011 May-Jun;37(3):159-67. PubMed PMID: 21674636. Pubmed Central PMCID: 3608212.
2. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. 2010 Jan;5 Suppl 1:S23-30. PubMed PMID: 20089499.
3. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. Clinical biochemistry. 2012 Aug;45(12):954-63. PubMed PMID: 22569596.
4. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. The New England journal of medicine. 2011 Dec 22;365(25):2389-97. PubMed PMID: 22187986.
5. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr., Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary H. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009 Feb;94(2):335-9. PubMed PMID: 19193908. Pubmed Central PMCID: 3214274.
6. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT, Jr., Guest Editors for the Third International Workshop on Asymptomatic Primary H. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009 Feb;94(2):333-4. PubMed PMID:19193907.
7. Baird GS. Ionized calcium. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2011 Apr 11;412(9-10):696-701. PubMed PMID: 21238441.
8. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, Bilezikian J, Fernandez-Cruz L, Orgiazzi J, et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009 Aug;94(8):2766-72. PubMed PMID: 19470620. Pubmed Central PMCID: 3214593.
9. Horwitz MJH, S. P. and Steward, A. F. Chapter 67. Non-Parathyroid Hypercalcemia. In: Rosen CJ, editor. Primer on the Metabolic Bone Disases and Disorders of Mineral Metabolism. Washington, D.C.: The American Society for Bone and Mineral Research; 2008.
10. Siverberg JSB, J.P. Chapter 66. Primary Hyperparathyroidism. In: Rosen CJ, editor. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Washington, D. C.: The American Society For Bone and Mineral Research; 2008.
11. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. Hormones. 2009 Apr-Jun;8(2):83-95. PubMed PMID: 19570736.
12. Suliburk JW, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism. The oncologist. 2007 Jun;12(6):644-53. PubMed PMID: 17602056.
13. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. Annals of internal medicine. 1990 Apr 1;112(7):499-504. PubMed PMID: 2138442.
14. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. The New England journal of medicine. 2004 Apr 15;350(16):1655-64. PubMed PMID: 15084698.
15. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. The New England journal of medicine. 2005 Jan 27;352(4):373-9. PubMed PMID: 15673803.
16. Souberbielle JC, Friedlander G, Cormier C. Practical considerations in PTH testing. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2006 Apr;366(1-2):81-9. PubMed PMID: 16310759.
17. Souberbielle JC, Bienaime F, Cavalier E, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). Annales dendocrinologie. 2012 Jun;73(3):165-9. PubMed PMID: 22677209.
18. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. The Quarterly journal of medicine. 1981 Autumn;50(200):473-81. PubMed PMID: 7342172.
19. de Paula F. Tratamento da Hipercalcemia e Hipocalcemia. Simpósio Urgências e Emergências Endócrinas, Metabólicas e Nutricioinais2003.
20. Austin LA, Heath H, 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology. The New England journal of medicine. 1981 Jan 29;304(5):269-78. PubMed PMID: 7003392.
21. Deftos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. Annals of internal medicine. 1981 Aug;95(2):192-7. PubMed PMID: 7258871.
22. Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. Calcified tissue international. 1990;46 Suppl:S26-30. PubMed PMID: 2137363.
23. Vaughn CB, Vaitkevicius VK. The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. Cancer. 1974 Oct;34(4):1268-71. PubMed PMID: 4472732.
24. Fatemi S, Singer FR, Rude RK. Effect of salmon calcitonin and etidronate on hypercalcemia of malignancy. Calcified tissue international. 1992 Feb;50(2):107-9. PubMed PMID: 1571826.
25. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2011 Dec;18(6):339-46. PubMed PMID: 21897221.
26. Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman SP, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1992 Jan;10(1):134-42. PubMed PMID: 1727915.
27. Gucalp R, Theriault R, Gill I, Madajewicz S, Chapman R, Navari R, et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. Archives of internal medicine. 1994 Sep 12;154(17):1935-44. PubMed PMID:8074597.
28. Legrand SB. Modern management of malignant hypercalcemia. The American journal of hospice & palliative care. 2011 Nov;28(7):515-7. PubMed PMID: 21724679.
29. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001 Jan 15;19(2):558-67. PubMed PMID: 11208851.
30. Rizzoli R, Thiebaud D, Bundred N, Pecherstorfer M, Herrmann Z, Huss HJ, et al. Serum parathyroid hormone-related protein levels and response to bisphosphonate treatment in hypercalcemia of malignancy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999 Oct;84(10):3545-50. PubMed PMID: 10522993.
31. Ryzen E, Martodam RR, Troxell M, Benson A, Paterson A, Shepard K, et al. Intravenous etidronate in the management of malignant

hypercalcemia. Archives of internal medicine. 1985 Mar;145(3):449-52. PubMed PMID: 3919667.
32. Singer FR, Ritch PS, Lad TE, Ringenberg QS, Schiller JH, Recker RR, et al. Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate. A controlled, multicenter study. The Hypercalcemia Study Group. Archives of internal medicine. 1991 Mar;151(3):471-6. PubMed PMID: 1900410.
33. Wark JD, Bensen W, Recknor C, Ryabitseva O, Chiodo J, 3rd, Mesenbrink P, et al. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2012 Feb;23(2):503-12. PubMed PMID: 21331467.
34. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de lAssociation medicale canadienne. 2010 Nov 23;182(17):1864-73. PubMed PMID: 20940232. Pubmed Central PMCID: 2988535.
35. Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. The oncologist. 2005 Jan;10(1):52-62. PubMed PMID: 15632252.
36. http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/Cinacalcete_Mimpara.pdf Brasil: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria; 2013.
37. Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M, Rossi JF, Warrell RP, Jr. Randomized, double-blind, phase II trial of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. Cancer journal. 2006 Jan-Feb;12(1):47-53. PubMed PMID: 16613662.
38. Warrell RP, Jr., Bockman RS, Coonley CJ, Isaacs M, Staszewski H. Gallium nitrate inhibits calcium resorption from bone and is effective treatment for cancer-related hypercalcemia. The Journal of clinical investigation. 1984 May;73(5):1487-90. PubMed PMID: 6715548. Pubmed Central PMCID: 425172.
39. Warrell RP, Jr., Israel R, Frisone M, Snyder T, Gaynor JJ, Bockman RS. Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia. A randomized, double-blind comparison to calcitonin. Annals of internal medicine. 1988 May;108(5):669-74. PubMed PMID: 3282463.
40. Warrell RP, Jr., Murphy WK, Schulman P, ODwyer PJ, Heller G. A randomized double-blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1991 Aug;9(8):1467-75. PubMed PMID: 1906532.
41. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BK. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. Nephron. 1996;72(3):424-8. PubMed PMID: 8852491.
42. Leehey DJ, Ing TS. Correction of hypercalcemia and hypophosphatemia by hemodialysis using a conventional, calcium-containing dialysis solution enriched with phosphorus. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1997 Feb;29(2):288-90. PubMed PMID:9016904.

✉ Endereço para correspondência
Melissa Orlandin Premaor
Av. Roraima, 1000/prédio 26/sl. 1337
97.105-900 – Santa Maria, RS – Brasil
☎ (55) 3220-8508 / (55) 9107-8009
premaor@ufsm.br
Recebido: 6/7/2013 – Aprovado: 9/7/2013