

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA**

MANEJO DE HIPERCALCEMIA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA DE PROTOCOLOS E PROPOSTA DE PROTOCOLO  
INSTITUCIONAL PARA O HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

**PESQUISADORAS**

BRUNA PAVAN SALVARO  
BRUNA TESTON CINI  
CAROLINA YUKA UEDA  
LUCIANA AL ALAM GIBBON

**PORTO ALEGRE – RS**

**2023**

**BRUNA PAVAN SALVARO**  
**BRUNA TESTON CINI**  
**CAROLINA YUKA UEDA**  
**LUCIANA AL ALAM GIBBON**

**MANEJO DE HIPERCALCEMIA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA DE PROTOCOLOS E PROPOSTA DE PROTOCOLO  
INSTITUCIONAL PARA O HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

Trabalho de Conclusão de Residência  
apresentado ao Programa de Residência  
Médica do Hospital de Clínicas de Porto  
Alegre como requisito parcial para a  
obtenção do título de especialista em  
Clínica Médica

**Orientadora**

Mariana Rangel Ribeiro Falcetta

**PORTO ALEGRE – RS**

**2023**

### CIP - Catalogação na Publicação

Salvaro, Bruna Pavan; Cini, Bruna Teston; Ueda, Carolina Yuka; Gibbon, Luciana Al Alam.

MANEJO DE HIPERCALCEMIA EM PACIENTES  
HOSPITALIZADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE PROTOCOLOS  
E PROPOSTA DE PROTOCOLO INSTITUCIONAL PARA O HOSPITAL  
DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / 2023.

43 f.

Orientadora: Mariana Rangel Ribeiro Falcetta.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Medicina Interna, Porto  
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Hipercalemia. 2. Tratamento. 3. Protocolo.  
4. Revisão Sistemática. I. Falcetta, Mariana Rangel  
Ribeiro, orient. II. Título.

## RESUMO

O cálcio é um íon fundamental no metabolismo ósseo e em diversas reações celulares. A hipercalcemia, distúrbio definido como um aumento do nível sérico de cálcio acima de 2 desvios padrão da média, é um importante problema clínico, comum em pacientes hospitalizados. Pode se apresentar tanto de forma assintomática quanto com sintomas graves, ameaçadores à vida. Dada a importância clínica de tal patologia, o presente trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão sistemática dos protocolos de manejo terapêutico de hipercalcemia disponíveis para analisar similaridades e discrepâncias entre estes, com o intuito de propor um protocolo institucional. A busca sistemática foi realizada nas plataformas Embase, Medline e Google e os resultados foram analisados e selecionados por dois revisores independentes. Ao final, foram selecionados e avaliados 17 protocolos. Observou-se uniformidade entre a maioria dos protocolos e a concordância com a literatura sobre o tema, sendo o manejo principal dependente da presença de sintomas e gravidade da hipercalcemia. De modo geral, o manejo baseia-se na hidratação endovenosa, administração de um bisfosfonato e tratamento da causa de base do distúrbio. Desse modo, foi possível o desenvolvimento de uma proposta de protocolo institucional para ser implementado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, considerando as particularidades locais.

**Palavras-chave:** Hipercalcemia; Protocolo clínico; Revisão Sistemática; Tratamento

## SUMÁRIO

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>       | <b>5</b>  |
| 1.1 ETIOLOGIA              | 6         |
| 1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS | 8         |
| 1.3 DIAGNÓSTICO            | 9         |
| 1.4 TRATAMENTO             | 13        |
| <b>2. OBJETIVOS</b>        | <b>17</b> |
| <b>3. MÉTODOS</b>          | <b>18</b> |
| <b>4. RESULTADOS</b>       | <b>20</b> |
| 4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS    | 20        |
| 4.2 ANÁLISE QUALITATIVA    | 21        |
| <b>5. DISCUSSÃO</b>        | <b>27</b> |
| <b>6. CONCLUSÃO</b>        | <b>30</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b>         | <b>31</b> |
| <b>APÊNDICE</b>            | <b>34</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

A hipercalcemia é um distúrbio hidroeletrólítico bastante comum afetando 1% da população geral e aproximadamente 2% dos pacientes com câncer. Em se tratando de etiologia, 90% se restringe ao hiperparatireoidismo primário e à malignidade, sendo esta última mais comum no contexto de internação hospitalar. (1). Estima-se que a hipercalcemia afete de 2 a 2,8% de todos pacientes com câncer nos Estados Unidos; em estágios avançados da doença este número pode alcançar 20-30%, sendo considerado, de modo geral, marcador de mau prognóstico (2).

O cálcio é um íon que desempenha uma variedade de funções no organismo. Encontra-se em sua maioria (99%) em forma de cristais integrando a composição óssea e o restante divide-se nos compartimentos intra e extracelular, participando da fisiologia de diversos processos, que incluem a automaticidade do nervo e músculo, contração da musculatura cardíaca, esquelética e lisa, liberação de neurotransmissores, agregação plaquetária, coagulação e várias formas de secreção endócrina e exócrina (3,4).

Em condições fisiológicas, o nível sérico de cálcio é mantido dentro da faixa da normalidade e regulado pela ação do paratormônio (PTH) e da 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) pela interface entre ossos, rins e trato gastrointestinal. Diversas condições clínicas podem alterar a homeostase do cálcio em espectros que variam de achados laboratoriais assintomáticos a manifestações ameaçadoras à vida (4).

A hipercalcemia é definida como a concentração sérica de cálcio dois desvios padrão acima dos valores médios de referência, sendo usualmente utilizados para definição valores de cálcio total corrigido pela albumina acima de 10,5 mg/dl (2,6 mmol/L) e de cálcio iônico acima de 5,2 mg/dl (1,3 mmol/L) (5).

Estima-se a prevalência de hipercalcemia de 1% na população mundial (6) e de 2,4 a 4,7% em pacientes hospitalizados (7,8), constituindo um problema relevante na prática clínica a identificação e manejo precoce desse distúrbio metabólico e sua correção visa melhorar a qualidade de assistência aos pacientes internados.

Contextualizando ao nosso cenário, durante a Residência Médica de Medicina Interna, observou-se a oportunidade de otimização do manejo da

hipercalcemia com o desenvolvimento de um protocolo institucional para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com objetivo de padronizar a conduta terapêutica.

## 1.1 ETIOLOGIA

A etiologia mais comum da hipercalcemia é o hiperparatireoidismo primário (HPTP), doença caracterizada pela hipersecreção autônoma de paratormônio (PTH) por uma ou mais glândulas da paratireoide (9). Patologicamente, na maioria dos casos, é a expressão de um adenoma solitário ou hiperplasia glandular difusa. Sua ocorrência predomina no sexo feminino, numa incidência de 3-4:1, e em indivíduos com idade superior a 50 anos, sendo em geral diagnosticado na primeira década pós-menopausa (1,10). O hiperparatireoidismo terciário é uma patologia com apresentação clínica semelhante; diferencia-se em sua fisiopatologia por ser o resultado da retenção crônica de fósforo em pacientes com doença renal crônica, e isso acaba por estimular um funcionamento excessivo das paratireoides, que podem se tornar autônomas (11).

Considerada a síndrome endócrina paraneoplásica mais comum, a hipercalcemia da malignidade ocorre, em suma, por dois mecanismos distintos: 1. efeitos humorais, responsável pela maioria dos casos, tendo como causa intrínseca a expressão pelo tumor de uma proteína semelhante ao PTH, denominada PTH-related protein (PTHrP) ou 2. osteólise localizada adjacente a células malignas. Causas mais raras correspondem ao aumento da 1,25 vitamina D secundário a maior atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase e a produção ectópica de PTH. A maior parte dos casos de hipercalcemia ocorre em tumores sólidos (80%), dentre eles destacam-se o carcinoma de células escamosas (pulmão, cabeça e pescoço, esôfago, colo uterino, vulva e pele), adenocarcinomas, neoplasias de mama e de células renais; nestes predominam como causa a expressão do PTHrP. Entre os tumores hematológicos, destaca-se o mieloma múltiplo, em que a hipercalcemia é considerada um critério diagnóstico; nele a osteólise local predomina (3,4).

Doenças granulomatosas como sarcoidose, tuberculose, coccidioomicose, histoplasmose e doença granulomatosa eosinofílica pulmonar também são causas

de hipercalcemia, através da maior atividade da 1-hidroxilase e consequente aumento da 1,25 vitamina D (4).

Por mecanismos diversos, algumas medicações também estão associadas à hipercalcemia, destacando-se diuréticos tiazídicos e lítio, tal como intoxicação por vitamina A ou D e carbonato de cálcio (síndrome leite-álcali) (4).

A hipercalcemia hipocalciúrica familiar é outra condição associada à hipercalcemia. Caracteriza-se por uma condição genética pouco comum em que há mutação no gene do receptor renal sensível ao cálcio e, diferentemente do HPTP, culmina em hipocalciúria (12).

De modo menos frequente, outras condições também têm associação com níveis mais elevados de cálcio, são essas: tireotoxicose, insuficiência adrenal, feocromocitoma e imobilidade (4).

#### **TABELA 1 - CAUSAS DE HIPERCALCEMIA**

---

Hiperparatireoidismo primário \*

---

Malignidade \*

---

Medicamentoso: Diurético tiazídico, hipervitaminose D, lítio, hipervitaminose A

---

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

---

Tireotoxicose

---

Hiperparatireoidismo secundário e terciário

---

Rabdomiólise

---

Insuficiência adrenal

---

Feocromocitoma

---

Imobilização

---

Doença granulomatosa

---

\* Compreendem cerca de 90% dos casos

Fonte: Adaptada de WALSH, J. et al., 2016.

## 1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Considerando o metabolismo complexo do cálcio e o envolvimento deste em diversos sistemas do organismo, é esperado que a hipercalemia resulte em manifestações sistêmicas. Quando presentes, as consequências são mais pronunciadas no sistema neuropsiquiátrico, urinário, gastrointestinal, cardiovascular e musculoesquelético.

As manifestações clínicas são dependentes da gravidade da hipercalemia e do seu tempo de instalação. Uma apresentação com sintomas marcados indica uma hipercalemia grave e/ou de instalação aguda, sendo sugestiva de malignidade. Formas oligo ou assintomáticas indicam níveis menos elevados de cálcio sérico e/ou instalação insidiosa, tendo como principal hipótese o HPTP (5).

As manifestações neuropsiquiátricas variam desde confusão, fadiga, depressão até comprometimento mais importante do nível de consciência, como estupor e coma. Quanto ao sistema urinário, é comum a apresentação de poliúria, redução da taxa de filtração glomerular, diabetes insipidus nefrogênico, acidose hiperclorêmica e, em casos crônicos, pode ocorrer o desenvolvimento de litíase e nefrocalcinose. Do ponto de vista gastrointestinal, é comum a presença de anorexia, náuseas, vômitos e constipação. No sistema cardiovascular, pode-se presenciar o encurtamento do intervalo QT, bradicardia e hipotensão. Já quanto ao sistema musculoesquelético, fraqueza, miopatia proximal, hipertonia, osteopenia e osteoporose podem estar presentes, estas últimas mais pronunciadas em apresentações crônicas (3,5,13).

**TABELA 2 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE HIPERCALCEMIA**

| <b>ÓRGÃOS E SISTEMAS</b>       | <b>SINTOMAS</b>  |
|--------------------------------|--|
| <b>Ósseo</b>                   | Osteopenia, osteoporose, dor óssea   |
| <b>Renal</b>                   | Poliúria, nefrolitíase, acidose tubular renal  |
| <b>Sistema nervoso central</b> | Fadiga, depressão, ansiedade, demência, psicose, coma                                      |
| <b>Trato gastrointestinal</b>  | Anorexia, náusea e vômito, doença ulcerosa péptica, pancreatite, constipação               |
| <b>Muscular e articular</b>    | Miopatia, fraqueza proximal  |
| <b>Cardiovascular</b>          | Hipertensão arterial, hipertrofia de ventrículo esquerdo, arritmias, calcificação vascular |

Fonte: Adaptado de MASI, 2018.

### 1.3 DIAGNÓSTICO

A hipercalcemia é definida como um aumento do nível sérico de cálcio acima de 2 desvios padrão da média (5). Atualmente, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, os valores de referência do cálcio total e iônico em adultos são de 8,4 a 10,2 mg/dL e 4,6 a 5,3 mg/dL, respectivamente. A gravidade pode ser definida como leve (cálcio sérico <12 mg/dL), moderada (12-14 mg/dL) e grave (>14 mg/dL) (14).

A presença de hipercalcemia deve ser confirmada pela mensuração do cálcio sérico total, juntamente com a albumina, ou mensuração direta do cálcio iônico; além disso, creatinina, uréia e fosfato séricos devem ser avaliados (4). É imprescindível a correção do cálcio sérico para o nível de albumina, considerando que níveis baixos de albumina podem mascarar uma hipercalcemia. De modo mais tradicional, a correção é realizada considerando que para cada redução de 1g/dL de albumina o cálcio sérico aumenta em 0,8 mg/dL. Embora menos frequente, a pseudo-hipercalcemia pode ocorrer quando há aumento expressivo de albumina (secundário a desidratação grave) ou na presença de outra proteína que se ligue ao cálcio, como a globulina no mieloma múltiplo (15). Há também a possibilidade de pseudo-hipercalcemia associada a trombocitose em decorrência de liberação de cálcio intracelular *in vitro* (4).

A anamnese minuciosa e exame físico são imprescindíveis para a definição etiológica. A apresentação clínica da hipercalcemia por si, como descrito previamente, auxilia no diagnóstico diferencial. Dentro da história clínica é importante a verificação da presença de sintomas, histórico de nefrolitíase, fraturas ou osteoporose, diagnóstico prévio ou sinais de malignidade ou de doenças granulomatosas, uso de medicações como diuréticos tiazídicos, vitamina D e/ou A e análogos, história familiar e imobilização (3,4).

Após a confirmação da hipercalcemia, o primeiro exame a ser realizado visando auxiliar no diagnóstico diferencial é o nível sérico de PTH. Se este estiver inapropriadamente alto, deve-se considerar o hiperparatireoidismo e suas formas variantes. Caso o PTH esteja suprimido, as possibilidades etiológicas se expandem (3). Em casos graves de hipercalcemia sem uma etiologia óbvia, testes complementares (metabólitos da vitamina D, eletroforese de proteínas, marcadores tumorais, imagens) podem ser solicitados juntamente com o PTH, conforme a suspeita clínica (5).

Em se tratando de hiperparatireoidismo primário, o diagnóstico se dá essencialmente pela confirmação bioquímica de hipercalcemia associado a um valor elevado ou inadequadamente normal de paratormônio. Classicamente, os níveis de PTH encontram-se elevados, entretanto níveis dentro da faixa de referência podem indicar um comprometimento da alça de feedback negativo. O achado de PTH acima de 20 ng/L em um contexto de hipercalcemia é considerado inapropriado, sendo associado ao diagnóstico de HPTP (16). Frequentemente, o aumento de cálcio acima do limite superior da normalidade encontra-se dentro de 1 mg/dL, enquanto o PTH tipicamente é o dobro do valor usual (1).

A hipercalcemia PTH-independente (hipercalcemia com PTH supresso) deve levar à suspeição de malignidade (4). A maioria das malignidades produz hipercalcemia apenas quando avançada, embora possa ser a manifestação inicial em alguns casos. Como abordado anteriormente, os dois principais mecanismos da hipercalcemia associada a malignidade são a produção de PTHrP e a presença de metástases osteolíticas. Conforme suspeita clínica, mamografia, radiografia ou tomografia de tórax, tomografia de abdome e eletroforese de proteínas sérica e urinária devem ser realizados para avaliação. Cintilografia óssea é sugerida quando

há a suspeita de metástases ósseas (4). A utilidade da dosagem do PTHrP fica restrita à infrequente situação em que o PTH está suprimido e uma malignidade não pode ser facilmente descartada (4,5).

É importante destacar que nem toda hipercalcemia em pacientes com câncer será associada a malignidade, sendo o HPTP responsável por 6% a 21% das hipercalcemias nessa população (17).

Na ausência de malignidade evidente, causas incomuns devem ser consideradas. A intoxicação por vitamina D é dependente de altas dosagens, como por exemplo 50.000 UI/dia (18). A hipercalcemia pode ser grave e prolongada em decorrência do estoque da vitamina no tecido adiposo. Laboratorialmente, são esperados níveis muito elevados de 25 vitamina D (usualmente excedendo 150 ng/ml), PTH supresso e 1,25 vitamina D normal ou discretamente elevada, além de hiperfosfatemia (4,19). Há um aumento de relatos de intoxicação por vitamina D secundários a erros na manufatura da medicação, erros de prescrição e aumento do uso de altas doses de suplementação (18).

A mensuração da 1,25 vitamina D fica reservada para casos em que há a suspeita de 1a-hidroxilação extra-renal excessiva, sendo observada em doenças granulomatosas (em especial sarcoidose e tuberculose) e linfomas (4,19). Pacientes com sarcoidose em atividade apresentam uma sensibilidade não usual à vitamina D e podem tornar-se hipercalcêmicos em resposta à radiação ultravioleta ou ingestão oral de vitamina D (4).

A suplementação oral de cálcio costuma estar relacionada à hipercalcemia apenas quando associada a outra droga causadora de hipercalcemia como a vitamina D ou a desordens que cursam com aumento da 1a-hidroxilação da vitamina D (4).

Do mesmo modo, o diurético tiazídico não causa hipercalcemia isoladamente. O mecanismo do aumento do nível sérico do cálcio envolve o aumento da reabsorção deste eletrólito no túbulo proximal. Embora a prevalência de hipercalcemia em usuários de tiazídicos seja três vezes maior do que na população geral (18), postula-se que a medicação gere hipercalcemia crônica apenas em pacientes com alteração na fisiologia das paratireoides (4), como no

hiperparatireoidismo normocalcêmico pré-existente (18). Apesar da suspensão do tiazídico, 70% se mantêm hipercalcêmicos (18).

A intoxicação por vitamina A ocorre apenas com a ingestão acima de 10 vezes o recomendado (5000 UI/dia), ao longo de meses a anos (18). A síndrome se apresenta com xerodermia, prurido, cefaleia, dor óssea e ocasionalmente hipercalcemia. A intoxicação pode ocorrer tanto pela ingestão direta de vitamina, como de seus derivados (isotretinoína e tretinoína), utilizados em tratamento de acne e da leucemia promielocítica aguda (4). O fosfato sérico encontra-se normal, enquanto o PTH e a 1,25 vitamina D estão baixos. A dosagem do retinol sérico não é um bom marcador, enquanto outros biomarcadores (ácido retinóico e seus metabólitos) são pouco disponíveis na prática clínica (18).

O uso do lítio está associado à hipercalcemia em 8 a 15% dos pacientes tratados para transtorno de humor bipolar. A medicação possui um efeito direto na liberação de PTH regulada pelo cálcio, podendo induzir ao hiperparatireoidismo ao longo do tratamento. Histopatologicamente é representado por hiperplasia ou múltiplos adenomas de paratireoide. Desse modo, para o diagnóstico, além do histórico de uso de lítio, espera-se o perfil laboratorial de hipercalcemia PTH-dependente (18).

Algumas endocrinopatias podem estar relacionadas à hipercalcemia. No caso do hipertireoidismo, o distúrbio é causado por um aumento de reabsorção óssea como ação direta do hormônio tireoidiano; como resultado, o PTH e a 1,25-vitamina D encontram-se baixos e a hipercalciúria é esperada. Na insuficiência adrenal, parte da hipercalcemia é explicada pela hemoconcentração, sendo também esperado valores suprimidos de PTH e 1,25-vitamina D (4).

A hipercalcemia da imobilidade pode ocorrer em cenários em que há fraturas (particularmente quadril), grandes queimaduras, acidente vascular cerebral e, de modo mais frequente, nas lesões medulares (onde pode estar presente em 20-30% dos pacientes). Esta forma pouco comum de hipercalcemia geralmente se apresenta nas primeiras 4 a 6 semanas após o início da causa inicial que levou a imobilização, mas pode se manter por meses. Os níveis de cálcio sérico costumam estar entre 11.5 e 12 mg/dL (20).

A hipercalcemia hipocalciúrica familiar corresponde a uma causa genética de hipercalcemia, a qual se apresenta comumente de modo assintomático e com níveis séricos de cálcio leve a moderadamente alterados. Laboratorialmente, o PTH encontra-se elevado ou inapropriadamente normal, sendo a hipocalciúria (índice de cálcio para creatinina urinário  $< 0.01$ ) o grande fator diferenciador do HPTP. Trata-se de uma doença com herança autossômica dominante, sendo possível na história clínica identificar familiares com hipercalcemia assintomática ou que foram submetidos a paratireoidectomia com recorrência da hipercalcemia. Testes genéticos podem ser realizados (21,22).

#### 1.4 TRATAMENTO

O tratamento da hipercalcemia deve levar em consideração dois fatores: presença de sintomas e gravidade. Pacientes sintomáticos ou com cálcio sérico maior do que 14 mg/dL possuem indicação de terapêutica agressiva (23). Pacientes assintomáticos com hipercalcemia leve ou moderada não necessitam de tratamento imediato, devendo evitar fatores exacerbadores (desidratação, ingestão de cálcio  $>1000$  mg/dia, imobilização, medicações associadas) e ter sua doença de base tratada (5).

A base terapêutica para o tratamento da hipercalcemia aguda consiste em 3 pilares: correção da hipovolemia, aumento de excreção de cálcio através de fluidos e ocasionalmente diuréticos e redução da reabsorção óssea com drogas antirreabsortivas (24).

Quando há indicação de tratamento, a primeira etapa consiste em corrigir a depleção volêmica, comumente com solução cristaloide, com infusão de 2 a 4L por dia (4), almejando-se um débito urinário de 150 a 200 ml/h nas primeiras 24 a 48h (24). Deve-se individualizar a taxa de velocidade e duração de infusão de fluidos conforme grau de desidratação, gravidade da hipercalcemia e condições clínicas adjacentes, como cardiopatias (25). Os diuréticos de alça, como a furosemida, aumentam a excreção de cálcio pela urina; entretanto, especialmente no início do tratamento, podem exacerbar a depleção volêmica, devendo ser evitados. Ficam reservados para situações em que a hidratação vigorosa acarretar hipervolemia ou

falhar em reduzir o nível sérico do cálcio (4). A administração de hidratação endovenosa, com ou sem diurético de alça, geralmente leva a redução de 1 a 2 mg/dL de cálcio; no entanto, o efeito é transitório, a menos que a causa de base seja corrigida ou o tratamento com drogas antirreabsortivas seja instituído (25).

Quando seguro, a instituição precoce de drogas antirreabsortivas é recomendada, sendo considerado o tratamento de primeira linha (3,4). Os bisfosfonatos endovenosos são as medicações mais consolidadas nesse contexto. As drogas desta categoria aprovadas pelo FDA para o tratamento na malignidade são o pamidronato e o ácido zoledrônico (24). O ácido zoledrônico destaca-se por estar associado a maiores taxas de normalização dos níveis séricos de cálcio e por um tempo mais prolongado para recorrência da hipercalemia (5,24). Estudos prévios demonstram que, no décimo dia após a administração, a dose de 4 mg de ácido zoledrônico normalizou o cálcio sérico em 88,4% dos pacientes, enquanto 90 mg de pamidronato alcançou este resultado em 69,7%. Em relação ao tempo de manutenção de efeito, o ácido zoledrônico atingiu um maior efeito (30 dias para a dose de 4mg de ácido zoledrônico comparado a 17 dias com o pamidronato) (5). Os bisfosfonatos EV devem ser iniciados concomitantemente ou brevemente após a hidratação salina (5). A ação dessas medicações se inicia em 1 a 3 dias, atingindo seu nadir em 4 a 7 dias, podendo ser repetidas após 7 dias se o cálcio sérico permanecer elevado (24). As reações adversas mais comuns são os sintomas *flu-like*, que geralmente se resolvem em 24 a 48h (24). A alteração na função renal consiste em um efeito temido dessas medicações; os bisfosfonatos endovenosos são associados com glomeruloesclerose segmentar focal colapsante, necrose tubular aguda e raramente com insuficiência renal e diálise (5). Objetivando minimizar o risco, deve-se garantir a hidratação adequada e a dose de 4mg não deve ser excedida, nem administrada em um tempo inferior a 15 minutos (24). Comparativamente à dose de 8mg de ácido zoledrônico, a dose de 4mg foi associada a eficácia similar e menor nefrotoxicidade (5).

O Denosumabe, potente antirreabsortivo que funciona inibindo o RANK-ligante, entra como alternativa em casos de hipercalemia refratária ou função renal comprometida (25). Apesar disso, na literatura não fica claro a partir de que nível de disfunção renal o Denosumabe seria preferível aos bifosfonatos, nem a

partir de quantas doses de bisfosfonatos a hipercalcemia seria considerada refratária. A experiência vem de pequenos estudos, dentre os quais um que evidencia o controle da hipercalcemia refratária em 64% dos pacientes no décimo dia após o início do tratamento com Denosumabe e uma manutenção de média de resposta de 104 dias, no seguinte esquema: semanal nas primeiras 4 semanas e após mensal (26). Entre os efeitos adversos, a hipocalcemia ocorre com maior frequência, sendo fatores de risco a insuficiência renal e a hipovitaminose D (5,25). Tem seu início de ação em 3-10 dias e a dose recomendada pela Endocrine Society em sua última diretriz é de 120mg por via subcutânea, repetido em 1, 2 e 4 semanas e após mensalmente (14).

O uso da calcitonina concomitante ao uso de bisfosfonatos fica limitado à hipercalcemia aguda grave com risco de vida, no momento inicial da terapêutica, tendo em vista seu potencial de ação rápido (4 a 6 horas) no controle do cálcio sérico e sua limitação de tempo de uso em decorrência da taquifilaxia, não devendo o mesmo ultrapassar 48 a 72h (5). A dose recomendada pela Endocrine Society é de 4 a 8 unidades/kg a cada 6 a 12 horas por via subcutânea ou intramuscular (14).

A hemodiálise pode ser útil em casos de hipercalcemia potencialmente fatal, ficando reservada para casos refratários de hipercalcemia grave, cálcio sérico entre 18 e 20 mg/dL com sintomas neurológicos, e pacientes com insuficiência cardíaca ou doença renal que não conseguem tolerar a hidratação. Tal tratamento pode reduzir rapidamente o cálcio (ao longo de horas), porém de modo temporário (5,25).

Em casos de hipercalcemia mediada pela vitamina D, os glicocorticoides têm papel importante no tratamento, reduzindo a absorção intestinal de cálcio e reduzindo a atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase. Possuem seu início de ação em 2 a 5 dias e mantêm sua atividade enquanto for mantido o tratamento (14). Ademais, suplementos de vitamina D devem ser suspensos e, quando apropriado, uma dieta restrita em cálcio deve ser implementada (19).

O uso de calcimiméticos, representado pelo cinacalcet, pode ser útil na hipercalcemia PTH-dependente. Ele funciona aumentando a sensibilidade do CaSR nas paratireoides, reduzindo a secreção de PTH e os níveis séricos de cálcio (27). Seu uso é consolidado principalmente no carcinoma de paratireoide, em que se evidencia um potencial de redução de pelo menos 1 mg/dL em aproximadamente

60% dos pacientes (28). Estudos menores com outros tipos de neoplasia demonstram também algum benefício na redução do cálcio sérico (29). Fora do contexto de malignidade, vem sendo usado para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário e terciário. Mais recentemente, vem sendo estudado seu efeito no HPTP; em pacientes que aguardam a cirurgia ou em situações em que esta não é possível, o cinacalcet mostra-se uma boa opção, normalizando o cálcio sérico em quase 90% dos pacientes (27).

Apesar dos calcimiméticos poderem ser úteis no tratamento do HPTP no controle da hipercalcemia, a massa óssea e a excreção do cálcio urinário não melhoram com o tratamento. A paratireoidectomia permanece sendo o tratamento curativo e mais consolidado. É recomendada em pacientes sintomáticos ou em assintomáticos com alguma das seguintes indicações: cálcio sérico acima de 1,0 mg/dl do limite superior da normalidade, densitometria óssea com osteoporose ou fraturas vertebrais, clearance de creatinina menor que 60 ml/min, cálcio urinário de 24h maior que 400 mg/ml, risco elevado de nefrolitíase, presença de nefrocalcinose e idade menor que 50 anos. Quando optado pelo tratamento cirúrgico, é recomendada a realização de métodos localizatórios do tecido hiperfuncionante, seja ele cintilografia ou ecografia de paratireoide, buscando planejar uma cirurgia menos invasiva (1).

## 2. OBJETIVOS

- Realizar uma busca sistemática em bases de dados científicas e gerais de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas que contemplem o manejo de hipercalcemia;
- Analisar e comparar os protocolos elegíveis quanto às semelhanças e divergências nas condutas adotadas;
- Desenvolver uma proposta de protocolo institucional de tratamento de hipercalcemia para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre baseado nas melhores evidências.

### 3. MÉTODOS

A elaboração do presente trabalho baseia-se em uma revisão sistemática da literatura, consistindo na busca das publicações científicas disponíveis sobre o tema do manejo da hipercalcemia em pacientes hospitalizados.

Dois revisores independentes selecionaram as publicações por uma busca nas bases de dados científicas eletrônicas Embase, Medline e busca na plataforma Google durante o mês de dezembro de 2022. Não foi instituída nenhuma restrição de idioma ou ano de publicação, porém a busca foi realizada apenas nas línguas inglesa e em portuguesa.

Para a busca nas plataformas Embase e Medline os seguintes descritores em língua inglesa e suas combinações foram selecionados para o processo de pesquisa: "hipercalcemia", "clinical protocol", "medical protocol" e "management protocol". Foram excluídas aquelas em associação com os termos "study protocol" ou "trial protocol". A seleção das publicações relevantes para a análise foi realizada por meio da plataforma Rayyan.

Para a busca na plataforma Google, escolhida visando abranger o maior número de protocolos disponíveis, foram utilizados os mesmos descritores citados anteriormente na língua inglesa e também os equivalentes em língua portuguesa e suas combinações: "hipercalcemia", "protocolo clínico" e "diretrizes terapêuticas". Nessa busca, foi analisada manualmente e simultaneamente por dois revisores a totalidade de páginas correspondentes aos descritores (57 páginas do Google, contendo 10 resultados em cada uma).

Ao final do processo de busca, do total de artigos inicialmente rastreados, foram excluídos pelo título os artigos duplicados e foram analisados os resumos de todas as publicações, sendo selecionadas as que foram consenso entre os dois revisores; as discordâncias foram analisadas por um terceiro revisor, com a leitura na íntegra da publicação para definição quanto à inclusão. Para elegibilidade, foram incluídas as publicações que correspondiam a protocolos ou diretrizes terapêuticas exclusivos de hipercalcemia no contexto hospitalar. Foram excluídas as publicações que não abordavam o tema proposto, as que correspondiam a revisões da literatura e as que incluíam ensaios clínicos. De modo geral, excluiu-se as que tratavam

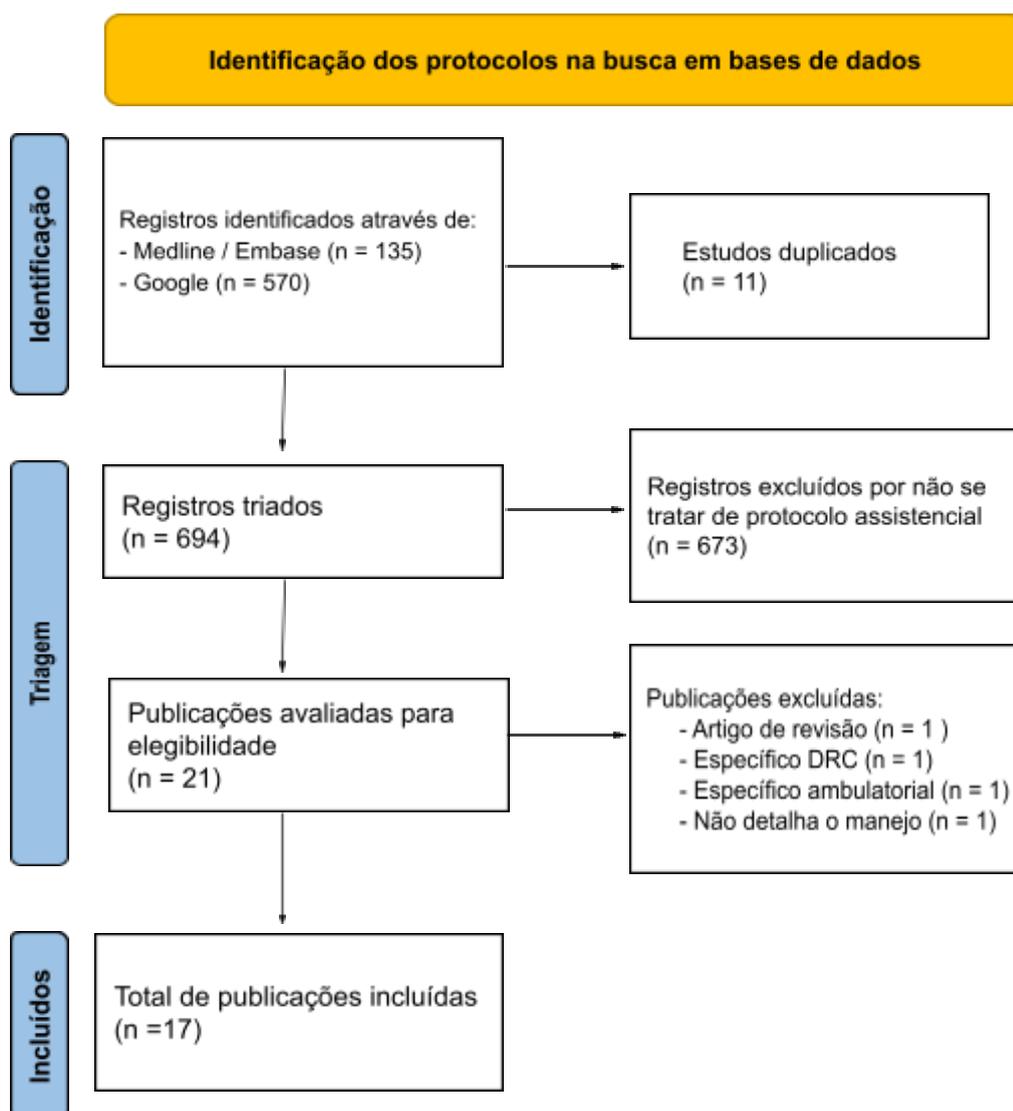
especificamente de somente uma etiologia de hipercalcemia, excetuando-se a hipercalcemia da malignidade, tendo em vista esta ser a causa mais comum de hipercalcemia em paciente hospitalizado.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os resultados da busca sistemática estão sintetizados no fluxograma da figura 1. Foram encontradas 705 publicações a partir da busca sistemática, das quais 11 foram excluídas inicialmente por estarem duplicadas. Foi realizada a triagem de 694 publicações, sendo excluídas 673 por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade. Após, 21 publicações foram selecionadas para leitura do texto completo e ao final 17 foram incluídas na análise qualitativa, visto que 4 foram excluídas após aplicados os critérios de exclusão.

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE CAPTAÇÃO DE ESTUDOS



## 4.2 ANÁLISE QUALITATIVA

As principais características dos estudos selecionados foram descritas na tabela 3. Classificou-se conforme autor principal, ano de publicação, base de dados em que foi encontrado, país de origem, instituição da publicação e tipo de protocolo.

Foram encontrados protocolos datados desde o ano de 1996 até o ano de 2023. A maioria deles provenientes da base de dados do Google e escritos em língua inglesa, sendo mais da metade com origem no Reino Unido.

Na tabela 4 foram descritas as principais condutas terapêuticas sugeridas por cada protocolo. Optou-se por descrever o nível de cálcio utilizado como ponto de corte para indicar o tratamento, o modo de hidratação e a solução para tal, o medicamento de escolha e o manejo em casos refratários.

O valor de cálcio sérico total corrigido pela albumina adotado como ponte de corte para indicar o tratamento de hipercalemia variou de 2,6 mmol/L (10,4 mg/dL) a 3 mmol/L (12 mg/dL). A hidratação endovenosa é indicada como medida inicial, variando a indicação do volume de solução cristalóide nas primeiras 24 horas de 1 a 6 litros, preferencialmente com soro fisiológico 0,9%. Em relação ao manejo medicamentoso, o tratamento de escolha é pelos bisfosfonatos (Ácido Zoledrônico ou Pamidronato) em 16 dos 17 protocolos selecionados; em FULEIHAN et al., diferentemente dos demais, a medicação de escolha é pelo Denosumabe. Por fim, a maioria dos protocolos destaca que o uso de calcitonina fica reservado para hipercalemia grave sintomática em que há necessidade de correção rápida do cálcio, devendo ser utilizada de forma concomitante às demais medidas nas primeiras 48 a 72h.

Nos casos refratários, considerados como hipercalemia mantida após 5 a 7 dias da primeira dose de bisfosfonato, os protocolos indicam como primeira medida a repetição da dose de bisfosfonato; e, como medida de exceção, citam a possibilidade do uso de nitrato de gálio, apesar da pouca experiência de uso na prática.

A indicação da associação de corticoides é sugerida em 4 dos 17 protocolos, ficando restrita ao cenário de hipercalemia da malignidade, especialmente em neoplasias hematológicas (linfomas).

**TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DAS PUBLICAÇÕES SELECIONADAS**

| <b>PUBLICAÇÃO</b>  | <b>AUTORES</b>   | <b>ANO DE PUBLICAÇÃO</b> | <b>BASE DE DADOS</b> | <b>LOCAL</b>   | <b>INSTITUIÇÃO</b>                             | <b>TIPO</b>                |
|--|------------------|--------------------------|----------------------|----------------|--|----------------------------|
| <b>An Audit of the Management of Malignant Hypercalcaemia</b>  | GERRARD et al.   | 1996                     | Medline / Embase     | Reino Unido    | Yorkshire Regional Centre for Cancer Treatment | Implementação de protocolo |
| <b>Hypercalcemia in Malignant disease</b>  | NA               | 2006                     | Google               | Canadá         | Fraser Health                                  | Protocolo assistencial     |
| <b>Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia en el paciente oncológico</b>                     | MARTÍNEZ et al.  | 2009                     | Medline / Embase     | Espanha        | Hospital Universitario Príncipe de Asturias    | Protocolo assistencial     |
| <b>Modern Management of Malignant Hypercalcemia</b>  | LEGRAND et al.   | 2011                     | Medline / Embase     | Estados Unidos | Cleveland Clinic                               | Revisão de protocolo       |
| <b>BCCA Protocol Summary Guidelines for the Diagnosis and Management of Malignancy Related Hypercalcemia</b> | SOON et al.      | 2012                     | Google               | Canadá         | BC Cancer                                      | Protocolo assistencial     |
| <b>Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients</b>  | WALSH et al.     | 2016                     | Google               | Reino Unido    | Society for Endocrinology                      | Protocolo assistencial     |
| <b>Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia en el enfermo oncológico</b>                      | FERNÁNDEZ et al. | 2017                     | Medline / Embase     | Espanha        | NA   | Protocolo assistencial     |
| <b>Hypercalcaemia in Malignancy Guidelines</b>   | GUJRAL et al.    | 2017                     | Google               | Reino Unido    | BSUH Drugs and Therapeutics Committee          | Protocolo assistencial     |

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DAS PUBLICAÇÕES SELECIONADAS

| <b>PUBLICAÇÃO</b>   | <b>AUTORES</b>  | <b>ANO DE PUBLICAÇÃO</b> | <b>BASE DE DADOS</b> | <b>LOCAL</b> | <b>INSTITUIÇÃO</b>   | <b>TIPO</b>            |
|---|-----------------|--------------------------|----------------------|--------------|--|------------------------|
| <b>Acute Management of Hypercalcaemia</b>   | NA              | 2019                     | Google               | Reino Unido  | Northern Devon Healthcare  | Protocolo assistencial |
| <b>Scottish Palliative Care Guidelines - Hypercalcaemia</b>   | NA              | 2019                     | Google               | Escócia      | NHS Scotland   | Protocolo assistencial |
| <b>Management of Hypercalcaemia of Malignancy</b>   | KLEZLOVA et al. | 2020                     | Google               | Reino Unido  | Specialist Palliative Care Audit and Guidelines Group                                | Protocolo assistencial |
| <b>Guideline on the Management of Hypercalcaemia of Malignancy in Adults</b>                                | TOVEY et al.    | 2021                     | Google               | Reino Unido  | NHS University Hospitals of Leicester  | Protocolo assistencial |
| <b>Guideline for Treatment and Monitoring Hypercalcaemia in patients in non-critical areas of Hospital</b>  | MISHRA et al.   | 2021                     | Google               | Reino Unido  | NHS Liverpool University Hospitals   | Protocolo assistencial |
| <b>Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline</b> | FULEIHAN et al. | 2022                     | Google               | NA           | American Society for Bone and Mineral Research and European Society of Endocrinology | Diretriz terapêutica   |
| <b>Clinical Guideline for the Treatment of Hypercalcaemia of Malignancy in Adults</b>                       | NA              | 2022                     | Google               | Reino Unido  | Trust Clinical Guidelines Group  | Protocolo assistencial |
| <b>Guidelines for the Management of Adult Patients with Malignant Hypercalcaemia</b>                        | WILSON et al.   | 2022                     | Google               | Reino Unido  | NHS Worcestershire Acute Hospitals   | Protocolo assistencial |
| <b>Treatment of Acute Hypercalcaemia in Adults</b>  | ABIOYE et al.   | 2023                     | Google               | Reino Unido  | NHS Maidstone and Tunbridge Wells  | Protocolo assistencial |

Fonte: de autoria própria

**TABELA 4: CARACTERÍSTICAS DAS CONDUTAS DOS PROTOCOLOS**

| <b>PUBLICAÇÃO / AUTORES</b> | <b>INDICAÇÃO DE TRATAMENTO</b>                        | <b>TRATAMENTO</b>   | <b>TRATAMENTO SE REFRACTÁRIO</b>  | <b>SOLUÇÃO</b> | <b>OBSERVAÇÃO</b>   |
|-----------------------------|---|---|---|----------------|---|
| <b>GERRARD et al.</b>       | Cálcio > 3 mmol/L (> 12mg/dl)                         | Hidratação EV 4L/24h + Pamidronato 30-90mg EV +/- Furosemida  | Repetir dose de pamidronato se hipercalcemia persistir após 5 dias                    | SF 0,9%        | Dose de pamidronato conforme valor inicial do cálcio                        |
| <b>Fraser Health</b>        | Cálcio > 3 mmol/L (> 12mg/dl) ou menor se sintomático | Hidratação 2-3L/24h + Ácido zoledrônico 4mg EV (preferência) ou Pamidronato 30-90mg EV +/- calcitonina                                  | Corticoide em pacientes oncológicos se bisfosfonato inefetivo                         | NA             | NA  |
| <b>MARTÍNEZ et. al.</b>     | Cálcio > 13mg/dL ou > 10,5mg/dL sintomático           | Hidratação EV 3-6L/24h + Ácido zoledrônico 4mg (preferência) ou Pamidronato 60-90mg EV  | Considerar hemodiálise  | SF 0,9%        | Calcitonina SC ou IM 4U/kg de 12/12h se sintomas graves                     |
| <b>LEGRAND et al.</b>       | NA  | Hidratação EV 75-150ml/h + Ácido zoledrônico 4mg ou Pamidronato 90mg EV   | Nitrato de gálio 200 mg/m2/d em infusão por 5 dias                                    | NA             | Calcitonina SC ou IM 4U/kg de 12/12h se muito sintomático                   |
| <b>SOON et al.</b>          | Cálcio > 3 mmol/L (> 12mg/dl)                         | Hidratação EV 300-400ml/h + Pamidronato 90mg ou Ácido zoledrônico 4mg EV  | Se hipercalcemia persistir após 48h, repetir dose de pamidronato ou ácido zoledrônico | SF 0,9%        | Adicionar Calcitonina 4-8U/kg 6/6h SC/IM junto se cálcio inicial > 4 mmol/L |
| <b>WALSH et al.</b>         | Cálcio > 3 mmol/L (> 12mg/dl)                         | Hidratação EV 4-6L/24h + Ácido zoledrônico 4mg ou Pamidronato 30-90mg ou Ácido ibandrônico 2-4mg  | Prednisona 40mg/dia, calcitonina  | SF 0,9%        | Paratireoidectomia se hiperparatireoidismo primário refratário              |
| <b>FERNÁNDEZ et al.</b>     | Cálcio > 13mg/dL ou > 10,5mg/dL sintomático           | Hidratação EV 3-6L/24h com alvo de diurese 100-200ml/h + Furosemida 20-40mg a cada 6-12h + Ácido zoledrônico 4mg ou Pamidronato 60-90mg | Hemodiálise   | SF 0,9%        | Nitrato de gálio e mitramicina são pouco usados devido à toxicidade         |
| <b>GUJRAL et al.</b>        | Cálcio > 2,6 mmol/L (> 10,4 mg/dl)                    | Hidratação EV 1L em 4-6h com total de 1 a 3L/24h + ácido zoledrônico 4mg ou pamidronato 90mg se TFG < 30                                | Se hipercalcemia persistir após 7 dias, repetir bisfosfonato                          | NA             | NA  |

TABELA 4: CARACTERÍSTICAS DAS CONDUTAS DOS PROTOCOLOS

| PUBLICAÇÃO / AUTORES                   | INDICAÇÃO DE TRATAMENTO                                | TRATAMENTO  | TRATAMENTO SE REFRACTÁRIO   | SOLUÇÃO | OBSERVAÇÃO  |
|--|--|---|---|---------|---|
| <b>Northern Devon Healthcare</b>       | Cálcio > 3 mmol/L (> 12 mg/dl)                         | Hidratação EV 4-6L/24h + Ácido zoledrônico 3-4mg EV ou Pamidronato 30-60mg ou Ácido ibandrônico 2-4mg se disfunção renal                        | NA  | SF 0,9% | Considerar corticoide em linfomas   |
| <b>NHS Scotland</b>                    | Cálcio > 2.6 mmol/L (> 10,4 mg/dl)                     | Hidratação EV 1-3L + ácido zoledrônico 4mg ou pamidronato 15-90mg   | NA  | SF 0,9% | NA  |
| <b>KLEZLOVA et al.</b>                 | Cálcio > 3 mmol/L (> 12 mg/dl) ou menor se sintomático | Hidratação EV 2-3L/24h + Ácido Zoledrônico 4 mg EV ou Pamidronato 90mg EV com ajustes para TFG  | Repetir dose de bifosfonato se mantiver hipercalcemia após 7 dias. Se persistir, considerar denosumabe. | SF 0,9% | Calcitonina em casos graves. Corticoides se neoplasia hematológica. Nitrato de gálio é efetivo, mas não usado na prática. |
| <b>TOVEY et al.</b>                    | Cálcio > 3 mmol/L (> 12 mg/dl)                         | Hidratação EV 3L/24h (alvo de diurese 100-150ml/h) + Ácido Zoledrônico 4mg EV em 15min com ajuste de dose para TFG                              | Se hipercalcemia persistir após 7 dias, consultar especialista e repetir dose de ácido zoledrônico      | SF 0,9% | Considerar hemodiálise se TFG < 30ml/min ou se hipercalcemia > 4,5 mmol/L   |
| <b>MISHRA et al.</b>                   | Cálcio > 2.6 mmol/L (> 10,4 mg/dl)                     | Hidratação EV 2-3L/24h + Pamidronato 15-90mg EV com ajuste para TFG ou Ácido Zoledrônico 4mg EV ou Calcitonina 100UI 3x/dia SC ou IM por 5 dias | NA  | SF 0,9% | Manter hidratação EV com NaCl 0,18% + Dextrose 4% 2-3L/24h após Bisfosfonato ou Calcitonina por 48h                       |
| <b>FULEIHAN et al.</b>                 | NA   | Hidratação EV bolus de 1-2L e após 200 a 500ml/h + Pamidronato 60-90mg EV ou Ácido zoledrônico 3-4mg EV ou Denosumabe 120mg SC (preferência)    | Denosumabe  | SF 0,9% | Associar Calcitonina 4-8U/kg a cada 6-12h por 48-72h se cálcio > 14mg/dL  |
| <b>Trust Clinical Guidelines Group</b> | Cálcio > 2.6 mmol/L (> 10,4 mg/dl)                     | Hidratação EV 125-500ml/h + Pamidronato 15-90mg EV com ajuste para TFG ou Ácido Zoledrônico 4mg EV  | Se hipercalcemia mantida após 5 dias, repetir dose de bisfosfonato                                      | SF 0,9% | Calcitonina 100UI 3x/dia SC ou IM por 2 dias se hipercalcemia grave   |

TABELA 4: CARACTERÍSTICAS DAS CONDUTAS DOS PROTOCOLOS

| PUBLICAÇÃO / AUTORES | INDICAÇÃO DE TRATAMENTO   | TRATAMENTO  | TRATAMENTO SE REFRACTÁRIO  | SOLUÇÃO | OBSERVAÇÃO                                 |
|----------------------|---|---|--|---------|--|
| <b>WILSON et al.</b> | Cálcio > 2.6 mmol/L (> 10,4 mg/dl) e sintomático ou > 3 mmol/L (> 12 mg/dl) | Hidratação EV 2-4L/24h com alvo de diurese 100-150ml/h + Ácido Zoledrônico 4mg EV com ajuste de dose para TFG | Se hipercalcemia mantida após 5-7 dias, repetir dose de bisfosfonato | SF 0,9% | Ácido ibandronico 2mg EV se TFG < 30ml/min |
| <b>ABIOYE et al.</b> | Cálcio > 3 mmol/L (> 12 mg/dl)  | Hidratação EV 4-6L/24h + Pamidronato 30-90 mg EV ou Ácido Zoledrônico 4mg EV                                  | NA   | SF 0,9% | NA   |

Fonte: de autoria própria

## 5. DISCUSSÃO

A hipercalcemia é um distúrbio hidroeletrólítico comum em pacientes hospitalizados. O manejo terapêutico deve ser individualizado considerando a gravidade (em termos de sintomas e valor sérico de cálcio), a etiologia do quadro e a realidade local. A malignidade corresponde à etiologia mais comum no ambiente hospitalar, destacando-se em um contexto de avanços terapêuticos e maior sobrevida de pacientes com neoplasias (30).

O desenvolvimento de uma revisão sistemática da literatura foi motivada pela presença não rara deste distúrbio em nossa prática assistencial durante a residência de Medicina Interna e a ausência de um protocolo institucional vigente no HCPA que padronize a assistência.

Desse modo, realizou-se uma busca dos protocolos e diretrizes terapêuticas de hipercalcemia a partir de uma busca ampla tanto em base de dados de literatura científica como Medline e Embase, mas também a partir da pesquisa sistemática na plataforma de busca Google para encontrar protocolos de instituições que não tivessem sido publicados como artigo científico. Essa busca permitiu encontrar diversas publicações disponibilizadas de forma abrangente por instituições de todo o mundo.

A partir da leitura dos protocolos selecionados, foi possível realizar uma análise qualitativa e comparar as abordagens sugeridas nas instituições de assistência à saúde. Observou-se uniformidade no escopo das condutas terapêuticas, apesar de algumas diferenças pormenorizadas. Os critérios para indicação de tratamento, por exemplo, não se mostram unânimes entre os protocolos; o ponto de corte do valor de cálcio para início das medidas é considerado em alguns deles acima de 2,6 mmol/L (aproximadamente 10,4 mg/dL) (31–34) e por outros acima de 3 mmol/L (12 mg/dL) (31,35–40,40–43). Sendo assim, é fundamental levar em consideração a condição clínica do paciente, a presença e a gravidade dos sintomas para tal decisão.

A indicação de hidratação endovenosa como medida inicial é indicada em todos os protocolos, destacando-se que nos anteriores ao ano de 2020 havia uma tendência em indicar hidratação com cloreto de sódio 0,9% mais vigorosa de até 6

litros em 24h (42–45), enquanto que mais recentemente recomenda-se um aporte menor, cerca de 2 a 4 litros (34,36,40,41). A individualização, levando em consideração as comorbidades prévias do paciente, é essencial. Deve existir cautela em pacientes em que se identifique um risco maior de sobrecarga volêmica, como na insuficiência cardíaca e na insuficiência renal crônica. Reavaliações clínicas frequentes, tendo como suporte adicional o ultrassom à beira do leito, são essenciais.

O uso de diuréticos fica reservado apenas no cenário de sobrecarga volêmica, tendo em vista que o uso precoce dessa classe pode piorar o grau de desidratação e aumentar o risco de outros distúrbios hidroeletrólíticos, como a hipocalemia e a hipomagnesemia. Quando indicado, o diurético de escolha é a furosemida (35,44).

A calcitonina, medicação com uso restrito ao manejo de hipercalemia grave e sintomática nas primeiras 48h, apesar de citada na grande maioria dos protocolos (24,33,34,37,41–43,45,46), não está disponível no Brasil. Nenhuma das apresentações eficazes no tratamento da hipercalemia (intramuscular ou subcutâneo) tem registro válido na ANVISA (47), tornando sua inclusão em nosso protocolo infundamentada.

Quanto à escolha da droga antirreabsortiva, a maioria indica os bisfosfonatos endovenosos como primeira linha de tratamento. Fuleihan et al (14) excetua-se a regra, recomendando o uso de Denosumabe como primeira escolha, apesar de explanar que essa colocação é baseada em baixo nível de evidência. Reforça sua sugestão através de poucos estudos que demonstram um menor risco de ocorrência e recorrência da hipercalemia da malignidade com tal tratamento. Dentre os bisfosfonatos, o ácido zoledrônico recebe destaque pela sua maior eficácia e duração de efeito. É atualmente, comparativamente ao pamidronato, uma opção com menor custo e que demonstra benefícios mais evidentes. Desse modo, nosso protocolo sugere o ácido zoledrônico como primeira opção como droga antirreabsortiva.

Em pacientes com alteração na função renal, seja na forma de lesão renal aguda ou crônica, deve-se atentar para redução de doses e aumento no tempo de infusão dos bisfosfonatos, estando contraindicados se clearance de creatinina menor

que 30 ml/min. Nessa situação, as alternativas incluem o uso de Denosumabe, ácido ibandronico e hemodiálise, esta última principalmente em pacientes com pouca tolerância a receber hidratação (36,39).

Em relação ao uso de corticoides na hipercalemia da malignidade, não há padronização na indicação, na medicação de escolha ou na posologia; inclusive, em alguns protocolos essa medida não é mencionada. Wash et al (43), por exemplo, indica o uso de Prednisona 40mg/dia, sem especificar o tempo de uso. Em contrapartida, Fuleihan et al (14) indica o uso de prednisona 60mg/dia por 10 dias ou prednisona 10-20mg/dia por 7 dias ou ainda hidrocortisona 200 a 400mg/dia por 3 a 5 dias. A preferência é pelo uso no cenário de neoplasias hematológicas, especialmente linfomas, e em doenças granulomatosas.

A suspensão de medicamentos que aumentam o cálcio sérico, como o carbonato de cálcio, vitamina D, diuréticos tiazídicos e lítio é citada como essencial no fluxograma de atendimento, sendo sugerido também considerar a suspensão de outras medicações nefrotóxicas que possam prolongar o quadro de hipercalemia.

Em relação à metodologia, para atingir os objetivos almejados, o presente trabalho utilizou-se de uma análise de protocolos institucionais por meio de uma revisão sistemática. A busca nas bases de dados, seleção de protocolos e exclusão de estudos não elegíveis foi feita de forma sistemática em duplicata para minimizar vieses de seleção.

Uma das limitações do trabalho é a possibilidade de existirem protocolos terapêuticos institucionais disponibilizados apenas para a comunidade interna dessas instituições e não disponibilizados nas bases de dados pesquisadas. Outra é que não foram incluídos estudos e protocolos em idiomas que não inglês, português ou espanhol.

Como perspectivas futuras, observa-se a necessidade de ensaios clínicos randomizados quanto à consolidação da escolha da melhor droga para tratamento da hipercalemia, considerando a perspectiva de maior acessibilidade aos anticorpos monoclonais como o Denosumabe no futuro.

## 6. CONCLUSÃO

A hipercalcemia é uma desordem metabólica usualmente vista na prática clínica do médico internista, variando desde um achado incidental em exames laboratoriais até casos sintomáticos com quadros ameaçadores à vida.

Há diversos protocolos publicados a nível mundial a respeito do seu manejo terapêutico, percebendo-se muitas semelhanças e poucas discordâncias entre eles, além de poucas mudanças ao longo dos anos.

Dessa forma, a revisão extensa da literatura sobre o tema permitiu o conhecimento dos principais protocolos de manejo de hipercalcemia para embasar a criação de uma proposta de protocolo institucional a ser submetido ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que consta do apêndice deste trabalho, levando em consideração a disponibilidade de tratamentos no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) e visando auxiliar e padronizar a assistência nesse contexto.

## REFERÊNCIAS

1. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. fevereiro de 2018;14(2):115–25.
2. Hu MI. Hypercalcemia of Malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. dezembro de 2021;50(4):721–8.
3. Gardner DG, Shoback D, Greenspan FS, organizadores. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 10. edition. New York Chicago San Francisco Athens London Madrid Mexico City Milan New Dehli Singapore Sydney Tonronto: McGraw Hill Education; 2018. 916 p. (A Lange medical book).
4. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. *Williams textbook of endocrinology*. 14<sup>o</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2019.
5. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA*. 25 de outubro de 2022;328(16):1624.
6. Palmér M, Jakobsson S, Åkerström G, Ljunghall S. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values. *Eur J Clin Invest*. fevereiro de 1988;18(1):39–46.
7. Aishah AB, Foo YN. A retrospective study of serum calcium levels in a hospital population in Malaysia. *Med J Malaysia*. setembro de 1995;50(3):246–9.
8. Catalano A, Chilà D, Bellone F, Nicocia G, Martino G, Loddo I, et al. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *J Clin Transl Endocrinol*. 29 de maio de 2018;13:9–13.
9. Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. *J Clin Med*. 9 de abril de 2021;10(8):1604.
10. Masi L. Primary Hyperparathyroidism. Em: Brandi ML, organizador. *Frontiers of Hormone Research* [Internet]. S. Karger AG; 2019 [citado 23 de janeiro de 2023]. p. 1–12. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/491034>
11. Alfieri C, Mattinzoli D, Messa P. Tertiary and Postrenal Transplantation Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. dezembro de 2021;50(4):649–62.
12. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. Solomon CG, organizador. *N Engl J Med*. 13 de setembro de 2018;379(11):1050–9.
13. Silveiro SP, Satler F. *Rotinas em Endocrinologia*. 1<sup>a</sup> edição. Artmed; 2015.
14. Fuleihan GEH, Clines GA, Hu MI, Marcocci C, Murad MH, Piggott T, et al.

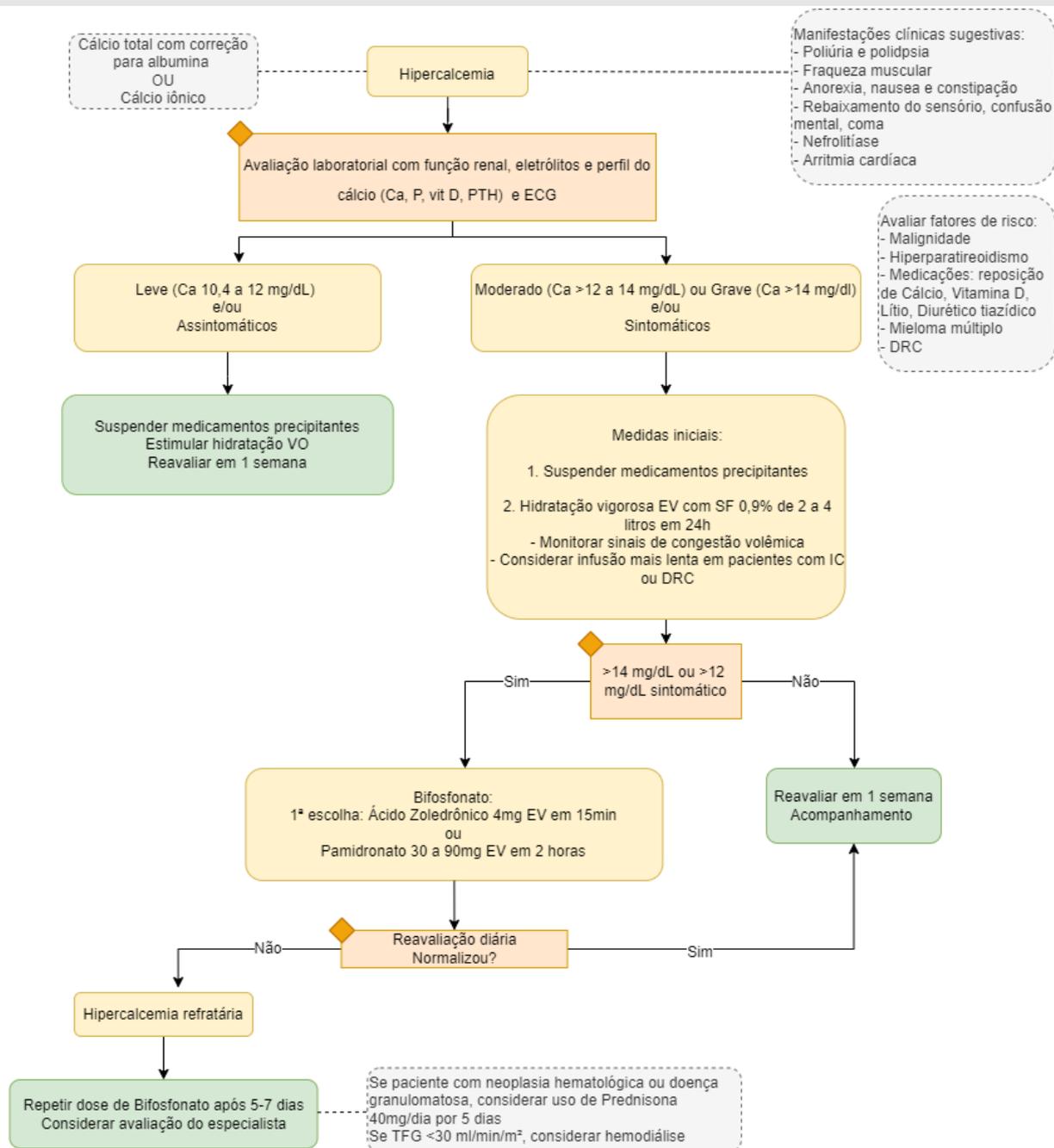
- Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 21 de dezembro de 2022 [citado 23 de janeiro de 2023]; Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac621>
15. Shane, Elizabeth. Diagnostic approach to hypercalcemia [Internet]. 2022 [citado 23 de janeiro de 2023]. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  16. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. janeiro de 2018;391(10116):168–78.
  17. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment: Mini-Review. *CA Cancer J Clin*. setembro de 2018;68(5):377–86.
  18. Lecoq AL, Livrozet M, Blanchard A, Kamenický P. Drug-Related Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. dezembro de 2021;50(4):743–52.
  19. Schlingmann KP. Vitamin D-dependent Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. dezembro de 2021;50(4):729–42.
  20. Saponaro F. Rare Causes of Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. dezembro de 2021;50(4):769–79.
  21. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. dezembro de 2011;18(6):359–70.
  22. Lasbleiz A, Paladino NC, Romanet P, Castinetti F, Cuny T, Sebag F, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: the challenge of diagnosis. *Endocrine*. fevereiro de 2022;75(2):646–9.
  23. Minhas PS, Viridi JK. Hypercalcemia in Inpatient Setting: Diagnostic Approach and Management. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. março de 2017;5(1):5–10.
  24. Chakhtoura M, El-Hajj Fuleihan G. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. dezembro de 2021;50(4):781–92.
  25. Guise TA, Wysolmerski JJ. Cancer-Associated Hypercalcemia. *N Engl J Med*. 14 de abril de 2022;386(15):1443–51.
  26. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, Insogna K, Gucalp R, Misiorowski W, et al. Denosumab for Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1º de setembro de 2014;99(9):3144–52.
  27. Ng CH, Chin YH, Tan MHQ, Ng JX, Yang SP, Kiew JJ, et al. Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression. *Endocr Connect*. 3 de julho de 2020;9(7):724–35.

28. Takeuchi Y, Takahashi S, Miura D, Katagiri M, Nakashima N, Ohishi H, et al. Cinacalcet hydrochloride relieves hypercalcemia in Japanese patients with parathyroid cancer and intractable primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* novembro de 2017;35(6):616–22.
29. O’Callaghan S, Yau H. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with cinacalcet: a paradigm shift. *Endocr Connect.* 1º de janeiro de 2021;10(1):R13–24.
30. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* maio de 2021;71(3):209–49.
31. Amrita Gujral. Hypercalcaemia in Malignancy Guidelines [Internet]. 2017 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2019/03/HypercalcaemiaOfMalignancy2015.pdf>
32. Scottish Palliative Care Guideline. Hypercalcaemia [Internet]. 2019 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/media/89286/60-2019-hypercalcaemia.pdf>
33. Trust Clinical Guidelines Group. Clinical Guideline for the Treatment of Hypercalcaemia of Malignancy in Adults [Internet]. 2022 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <http://www.lhp.leedsth.nhs.uk/detail.aspx?id=2951>
34. V Mishra, John Bassett. Guideline for Treatment and Monitoring Hypercalcaemia in patients in non-critical areas of Hospital [Internet]. 2021 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <http://pathlabs.rlbuht.nhs.uk/Guideline%20for%20Treating%20and%20Monitoring%20Hypercalcaemia%20in%20patients%20in%20non-critical%20areas%20of%20Hospital.pdf>
35. Gerrard GE, Dodwell DJ, Vail A, Watters J, Overend MA. An audit of the management of malignant hypercalcaemia. *Clin Oncol.* 1º de janeiro de 1996;8(1):39–42.
36. Heather Tovey, Sam Khan, Kashif Jarral, Shiv Uppal. Guideline on the Management of Hypercalcaemia of Malignancy in Adults [Internet]. 2021 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Hypercalcaemia%20of%20Malignancy%20in%20Adults%20Management%20Guideline.pdf>
37. Hospice Palliative Care. Hypercalcemia in Malignant Disease (Palliative Management) [Internet]. 2006 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.fraserhealth.ca/>

38. Nike Abioye. Treatment of acute hypercalcaemia in adults [Internet]. 2023 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.formularywkccgmtw.co.uk/media/1629/treatment-of-acute-hypercalcaemia-in-adults.pdf>
39. Northern Devon Healthcare. Acute Management of Hypercalcaemia [Internet]. 2019 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.northdevonhealth.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/12/Hypercalcaemia-Policy-V1.0.pdf>
40. Paula Wilson, Joanne Parkes. Guidelines for the Management of Adult Patients with Malignant Hypercalcaemia [Internet]. 2022 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <http://www.treatmentpathways.worcsacute.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=201761&servicetype=Attachment>
41. Radka Klezlova, Chantal Meystre. Management of Hypercalcaemia of Malignancy [Internet]. 2020 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: [https://www.westmidspallcare.co.uk/wp-content/uploads/SPAGG\\_Hypercalcaemia\\_Jan-2020-Final-Version.pdf](https://www.westmidspallcare.co.uk/wp-content/uploads/SPAGG_Hypercalcaemia_Jan-2020-Final-Version.pdf)
42. Stephanie Soon, Kong Khoo. BCCA Protocol Summary Guidelines for the Diagnosis and Management of Malignancy Related Hypercalcemia [Internet]. 2012 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://docplayer.net/amp/31250219-Bcca-protocol-summary-guidelines-for-the-diagnosis-and-management-of-malignancy-related-hypercalcemia.html>
43. Walsh J, Gittoes N, Selby P. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocr Connect*. 5 de outubro de 2016;5(5):G9–11.
44. Herrero Fernández M, Villalba Yllán A, Molina Villaverde R, Álvarez-Mon Soto M. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia en el enfermo oncológico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. maio de 2017;12(33):2000–4.
45. Martínez-Amores Martínez B, Martín Angulo M, Navarro Expósito F, Hassanhi M. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia en el paciente oncológico. *Medicine (Baltimore)*. 1º de fevereiro de 2009;10(26):1774–6.
46. Legrand SB. Modern management of malignant hypercalcemia. *Am J Hosp Palliat Care*. novembro de 2011;28(7):515–7.
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Calcitonina [Internet]. 2023 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000102959802/>

## APÊNDICE

### PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA O MANEJO DE HIPERCALCEMIA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS



### Abrangência

Esse protocolo foi desenvolvido com a finalidade de auxiliar no manejo de hipercalemia em pacientes hospitalizados no HCPA, visando sistematizar e melhorar a assistência nesses casos.

## Definição

A hipercalcemia é um distúrbio hidroeletrólítico bastante comum afetando 1% da população geral e aproximadamente 2% dos pacientes com câncer.

O hiperparatireoidismo primário e a malignidade são as etiologias responsáveis por cerca de 90% dos casos, sendo esta última mais comum no contexto de internação hospitalar.

Valores de referência no HCPA (em adultos):

- Cálcio total: 8,4 a 10,2 mg/dL
- Cálcio iônico: 4,6 a 5,3 mg/dL

Gravidade:

- Leve: <12 mg/dL
- Moderada: 12-14 mg/dL
- Grave >14 mg/dL

É imprescindível a correção do cálcio sérico para o nível de albumina, visto que níveis de albumina baixos podem mascarar uma hipercalcemia. A correção é realizada considerando que para cada redução de 1g/dL de albumina o cálcio sérico aumenta em 0,8 mg/dL.

Embora menos frequente, a pseudo-hipercalcemia pode ocorrer quando há aumento expressivo de albumina (secundário a desidratação grave) ou na presença de outra proteína que se liga ao cálcio, como a globulina no mieloma múltiplo.

## Manifestações clínicas

Dependendo da gravidade da hipercalcemia, as manifestações clínicas podem variar desde quadros assintomáticos até presença de sintomas graves e de instalação súbita.

Sintomas neuropsiquiátricos como confusão mental, rebaixamento do sensório e coma podem ocorrer. Além disso, outros órgãos e sistemas também podem sofrer alterações, predominantemente os sistemas músculo-esquelético, urinário, gastrointestinal e cardiovascular (vide tabela abaixo).

| ÓRGÃOS E SISTEMAS              | SINTOMAS   |
|--------------------------------|--|
| <b>Ósseo</b>                   | Osteopenia, osteoporose, dor óssea   |
| <b>Renal</b>                   | Poliúria, nefrolitíase, acidose tubular renal  |
| <b>Sistema nervoso central</b> | Fadiga, depressão, ansiedade, demência, psicose, coma                                      |
| <b>Trato gastrointestinal</b>  | Anorexia, náusea e vômito, doença ulcerosa péptica, pancreatite, constipação               |
| <b>Muscular e articular</b>    | Miopatia, fraqueza proximal  |
| <b>Cardiovascular</b>          | Hipertensão arterial, hipertrofia de ventrículo esquerdo, arritmias, calcificação vascular |

Tabela 1 - Manifestações clínicas de hipercalcemia (Adaptado de Masi, 2018)

## Investigação

Após a confirmação da hipercalcemia, uma análise pormenorizada com anamnese, exame físico e laboratoriais auxiliará na investigação etiológica e no diagnóstico diferencial.

Revisar e suspender possíveis medicações que possam contribuir ou perpetuar a hipercalcemia (diuréticos tiazídicos, lítio, reposição de cálcio, vitamina A ou D).

Exames laboratoriais iniciais incluindo função renal (uréia, creatinina e TFG), eletrólitos, PTH, fósforo e vitamina D, assim como ECG de 12 derivações são indispensáveis para o seguimento.

O diagnóstico de hiperparatireoidismo primário se dá essencialmente pela confirmação bioquímica de hipercalcemia associado a um valor elevado ou inadequadamente normal de paratormônio. A hipercalcemia PTH-independente (hipercalcemia com PTH supresso) deve levar a suspeição de malignidade, sendo a produção de PTH-rp e a presença de metástases osteolíticas os principais mecanismos associados. Além disso, outras causas endocrinológicas não-paratireoidianas devem ser consideradas e investigadas conforme suspeição clínica. As demais etiologias a serem consideradas durante a investigação estão citadas na tabela 2.

---

### CAUSAS DE HIPERCALCEMIA

---

Hiperparatireoidismo primário \*

---

Malignidade \*

---

Medicamentoso: Diurético tiazídico, hipervitaminose D, lítio, hipervitaminose A

---

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

---

Tireotoxicose

---

Hiperparatireoidismo secundário e terciário

---

Rabdomiólise

---

Insuficiência adrenal

---

Feocromocitoma

---

Imobilização

---

Doença granulomatosa

---

Tabela 2 - Adaptada de J Walsh et al., 2016 \* Compreendem cerca de 90% dos casos

## Abordagem

O tratamento da hipercalcemia deve levar em consideração dois fatores: presença de sintomas e gravidade.

- Casos leves e assintomáticos:  
Devemos priorizar hidratação via oral abundante e manter acompanhamento clínico com reavaliação laboratorial em uma semana.
- Casos moderados a graves e/ou sintomáticos:  
Primeira etapa do manejo consiste em corrigir a depleção volêmica, comumente com solução isotônica de NaCl 0,9% entre 2 a 4L em 24h visando manter um débito urinário entre 150-200 ml/h em 24h.

Diuréticos de alça como Furosemida devem ser evitados. Tendem a aumentar a excreção de cálcio pela urina, entretanto, especialmente no início do tratamento, podem exacerbar a depleção volêmica.

Pacientes com restrição hídrica (insuficiência cardíaca ou doença renal crônica): manter a vigilância sobre sinais de sobrecarga volêmica e considerar infusão mais lenta nesses casos.

Bisfosfonatos: indicados como primeira linha nos casos moderados com sintomas e nos casos graves. O ácido zoledrônico se destaca por estar associado a maiores taxas de normalização dos níveis séricos de cálcio e a um tempo mais prolongado para recorrência da hipercalemia. As doses indicadas estão discriminadas abaixo e devem ser ajustadas conforme a TFG. As reações adversas mais comuns associadas aos bifosfonatos são sintomas “flu-like”, que geralmente se resolvem em 24-48h.

Após manejo inicial em 24h, é necessário repetir a calcemia sérica para definir o seguimento: em caso de resolução da hipercalemia, é indicado acompanhamento clínico com novo controle em 1 semana; porém, se níveis séricos persistentemente elevados após 24h de manejo, consideramos quadro de hipercalemia refratária com indicação repetir dose de bifosfonato em 5 a 7 dias da primeira infusão. Monitorar função renal e eletrólitos antes de cada dose.

## Terapias sugeridas

### Ácido zoledrônico:

Dose ajustada para função renal.

Início de ação de 48 a 72h.

Diluição em 100ml de NaCl 0,9% e infusão em 15 minutos.

| Clearance de creatinina (ClCr - ml/min) | Dose Ácido Zoledrônico (mg) |
|---|-----------------------------|
| > 60                                    | 4                           |
| 50-60                                   | 3,5                         |
| 40-49                                   | 3,3                         |
| 30-39                                   | 3,0                         |
| < 30                                    | -                           |

Tabela 4 - Adaptado de Wilson et al. 2022

**Pamidronato:**

Dose ajustada conforme gravidade, no máximo 90 mg por dose.

Diluição em 250ml de NaCl 0,9%, priorizando infusão lenta em cerca de 2 horas para reduzir o risco de toxicidade renal. Considerar maior diluição - em até 500 ml NaCl 0,9% - se paciente sem restrição hídrica.

| <b>Cálcio sérico (mg/dL)</b> | <b>Dose Pamidronato (mg)</b> |
|------------------------------|------------------------------|
| >16                          | 90                           |
| 14-16                        | 60-90                        |
| 12-14                        | 30-60                        |
| <12                          | 15-30                        |

Tabela 3 - Adaptado de Trust Clinical Guidelines Group. 2022

**Outros:**

Denosumabe:

Não disponível no HCPA.

Indicado se hipercalcemia refratária a bisfosfonato ou se disfunção renal (TFG <30 ml/min/m<sup>2</sup>).

Dose recomendada de 120 mg SC repetidos em 1, 2 e 4 semanas.

Calcitonina:

Não disponível no HCPA.

Indicada em casos de hipercalcemia grave sintomática. Rápido início de ação (em 4 a 6h) porém com limitação de uso devido taquifilaxia, não devendo ultrapassar 48 a 72h de uso.

Dose recomendada 4 a 8 unidades/kg SC/IM a cada 6 a 12h.

Corticoides:

Considerar uso de Prednisona 40 mg por 5 dias em pacientes com neoplasia hematológica como mieloma, leucemia e linfoma, doenças granulomatosas e hipercalcemia grave.

Hemodiálise:

Pode ser considerada em paciente com TFG <30 ml/min/m<sup>2</sup> e hipercalcemia refratária.

## Glossário

Ca: cálcio

DRC: doença renal crônica

ECG: eletrocardiograma

EV: endovenoso

IC: insuficiência cardíaca

IM: intramuscular

NaCl: cloreto de sódio

P: fósforo

PTH: paratormônio

SC: subcutâneo

SF: soro fisiológico

TFG: taxa de filtração glomerular

U: unidades

Vit D: vitamina D

VO: via oral

## Referências Bibliográficas

1. Amrita Gujral. Hypercalcaemia in Malignancy Guidelines [Internet]. 2017 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2019/03/HypercalcaemiaOfMalignancy2015.pdf>
2. Scottish Palliative Care Guideline. Hypercalcaemia [Internet]. 2019 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/media/89286/60-2019-hypercalcaemia.pdf>
3. Trust Clinical Guidelines Group. Clinical Guideline for the Treatment of Hypercalcaemia of Malignancy in Adults [Internet]. 2022 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <http://www.lhp.leedsth.nhs.uk/detail.aspx?id=2951>
4. V Mishra, John Bassett. Guideline for Treatment and Monitoring Hypercalcaemia in patients in non-critical areas of Hospital [Internet]. 2021 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em: <http://pathlabs.rlbuht.nhs.uk/Guideline%20for%20Treating%20and%20Monitoring%20Hypercalcaemia%20in%20patients%20in%20non-critical%20areas%20of%20Hospital.pdf>
5. Gerrard GE, Dodwell DJ, Vail A, Watters J, Overend MA. An audit of the management of malignant hypercalcaemia. Clin Oncol. 1o de janeiro de 1996;8(1):39–42.
6. Heather Tovey, Sam Khan, Kashif Jarral, Shiv Uppal. Guideline on the Management of Hypercalcaemia of Malignancy in Adults [Internet]. 2021 [citado 30 de janeiro de

- 2023]. Disponível em:  
<https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Hypercalcaemia%20of%20Malignancy%20in%20Adults%20Management%20Guideline.pdf>
7. Hospice Palliative Care. Hypercalcemia in Malignant Disease (Palliative Management) [Internet]. 2006 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em:  
<https://www.fraserhealth.ca/>
  8. Nike Abioye. Treatment of acute hypercalcaemia in adults [Internet]. 2023 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em:  
<https://www.formularywkccgmtw.co.uk/media/1629/treatment-of-acute-hypercalcaemia-in-adults.pdf>
  9. Northern Devon Healthcare. Acute Management of Hypercalcaemia [Internet]. 2019 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em:  
<https://www.northdevonhealth.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/12/Hypercalcaemia-Policy-V1.0.pdf>
  10. Paula Wilson, Joanne Parkes. Guidelines for the Management of Adult Patients with Malignant Hypercalcaemia [Internet]. 2022 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em:  
<http://www.treatmentpathways.worcsacute.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=201761&servicetype=Attachment>
  11. Radka Klezlova, Chantal Meystre. Management of Hypercalcaemia of Malignancy [Internet]. 2020 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em:  
[https://www.westmidspallcare.co.uk/wp-content/uploads/SPAGG\\_Hypercalcaemia\\_Jan-2020-Final-Version.pdf](https://www.westmidspallcare.co.uk/wp-content/uploads/SPAGG_Hypercalcaemia_Jan-2020-Final-Version.pdf)
  12. Stephanie Soon, Kong Khoo. BCCA Protocol Summary Guidelines for the Diagnosis and Management of Malignancy Related Hypercalcemia [Internet]. 2012 [citado 30 de janeiro de 2023]. Disponível em:  
<https://docplayer.net/amp/31250219-Bcca-protocol-summary-guidelines-for-the-diagnosis-and-management-of-malignancy-related-hypercalcemia.html>
  13. Walsh J, Gittoes N, Selby P. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocr Connect*. 5 de outubro de 2016;5(5):G9–11.
  14. Herrero Fernández M, Villalba Yllán A, Molina Villaverde R, Álvarez-Mon Soto M. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia en el enfermo oncológico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. maio de 2017;12(33):2000–4.
  15. Martínez-Amores Martínez B, Martín Angulo M, Navarro Expósito F, Hassanhi M. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipercalcemia en el paciente oncológico. *Medicine (Baltimore)*. 1o de fevereiro de 2009;10(26):1774–6.
  16. Legrand SB. Modern management of malignant hypercalcemia. *Am J Hosp Palliat Care*. novembro de 2011;28(7):515–7.
  17. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. fevereiro de 2018;14(2):115–25.
  18. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA*. 25 de outubro de 2022;328(16):1624.
  19. Aishah AB, Foo YN. A retrospective study of serum calcium levels in a hospital population in Malaysia. *Med J Malaysia*. setembro de 1995;50(3):246–9.

20. Catalano A, Chilà D, Bellone F, Nicocia G, Martino G, Loddo I, et al. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *J Clin Transl Endocrinol*. 29 de maio de 2018;13:9–13.
21. Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. *J Clin Med*. 9 de abril de 2021;10(8):1604.
22. Fuleihan GEH, Clines GA, Hu MI, Marcocci C, Murad MH, Piggott T, et al. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 21 de dezembro de 2022 [citado 23 de janeiro de 2023]; Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac621>
23. Shane, Elizabeth. Diagnostic approach to hypercalcemia [Internet]. 2022 [citado 23 de janeiro de 2023]. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Elaborado por:** Bruna Pavan Salvaro, Bruna Teston Cini, Carolina Yuka Ueda, Luciana Al Alam Gibbon, Mariana Rangel Ribeiro Falcetta

**Responsável:** Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre