

Hipercalcemias das Neoplasias Malignas

SONIA M. O. GUERRA
WLADEMIR GONZALEZ

Médicos do Serviço de Clínica Médica do Instituto Nacional do Câncer.

MÁRIO PANZA

Chefe do Serviço de Clínica Médica do Instituto Nacional do Câncer

RESUMO

Os autores fazem uma revisão dos mecanismos fisiopatológicos de hipercalcemia em neoplasias malignas, abordando também o quadro clínico e diagnóstico diferencial, assim como as diversas formas de tratamento disponíveis. Um caso clínico é descrito para fins ilustrativos.

INTRODUÇÃO

A hipercalcemia é uma complicação freqüente na evolução das neoplasias malignas, constituindo muitas vezes uma emergência que exige diagnóstico e tratamento imediato.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão dos mecanismos fisiopatológicos controvertidos que produzem hipercalcemia em câncer, assim como focalizar pontos importantes no diagnóstico e estabelecer uma conduta mais ou menos uniforme para o seu tratamento.

FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis permanecem duvidosos, mas em linhas gerais podemos

considerar dois tipos. Na maioria dos casos a hipercalcemia depende de reabsorção óssea produzida diretamente pelo tumor primitivo ou metastático^{8, 22, 23, 31, 32}. Em outros a reabsorção óssea depende de mecanismos humorais sem que haja invasão óssea aparente^{6, 13, 18, 23, 25, 29, 32, 35, 37}.

Não podemos omitir a possibilidade de coexistência de outra causa de hipercalcemia como associação de hiperparatireoidismo primário que é encontrado com relativa freqüência em câncer de mama^{9, 16}.

Hipercalcemia ocorre quando os mecanismos que produzem reabsorção óssea são mais intensos do que aqueles que regulam a osteogênese e a excreção de cálcio^{22, 27}. Vários

fatores individuais são importantes, tanto no que se refere ao nível da calcemia como ao quadro clínico correspondente. Fatores como nível sérico de proteínas, eletrólitos incluindo magnésio, equilíbrio acidobásico, hidratação, função renal, doenças intercorrentes e imobilizações prolongadas (que diminuem a formação óssea) podem influenciar na sintomatologia ou precipitação de uma hipercalcemia grave. Da mesma forma o tratamento hormonal do câncer da mama com estrogênios, androgênios e, em menor freqüência, com antiestrogênios podem precipitar uma crise hipercalcêmica. Isto demonstra a dependência hormonal desses tumores, exacerbando a doença e aumentando a reabsorção óssea com liberação de grande quantidade de cálcio e fósforo no líquido extracelular. No entanto, este assunto ainda é controvertido, pois mesmo alguns pacientes que apresentam boa resposta à hormonioterapia podem apresentar hipercalcemia. O câncer de mama produz metástases osteolíticas, que podem produzir hipercalcemia, e osteoblasticas, havendo fases em que uma

delas predomina. O estrogênio pode estimular a reabsorção óssea e portanto inverter a fase osteoblástica em osteoclástica produzindo hipercalemia^{3, 12, 17, 22}.

O mecanismo molecular pelo qual a metástase produz reabsorção óssea e conseqüente hipercalemia não é bem definido. Prostaglandinas, esteróides osteolíticos, AMP cíclico e outros mediadores locais produzidos pelo tumor, tal como o fator ativador de osteoclastos, estão sendo pesquisados, mas provavelmente muitas outras substâncias serão descritas no futuro.

O fator de ativação dos osteoclastos (OAF), liberado por leucócitos após estímulo por antígenos, causa reabsorção óssea. A importância biológica deste mediador ainda é incerta, mas evidências de secreção desta substância foram descritas em linfomas e mielomas^{6, 14, 23, 31, 32, 35}.

Nos casos em que não há evidência de metástase óssea, o mecanismo da hipercalemia seria produzido por substâncias humorais secretadas pelo tumor primitivo e que, liberadas na circulação, produziriam reabsorção óssea. Albright em 1941¹ foi o primeiro a sugerir a produção de paratormônio ou substância similar em carcinoma de células renais. Desde então, além de paratormônio ou polipeptídeos com ação biológica semelhante, outras substâncias foram descritas, tais como prostaglandinas do tipo E, vitamina D ou seus metabólitos, esteróides com ação semelhante à vitamina D e cabe pensar que muitos outros possivelmente surgirão^{31, 35}.

A entidade conhecida como pseudo-hiperparatireoidismo por produção ectópica de paratormônio já foi descrita em uma variedade de tumores: carcinoma epidermóide de pulmão, hipernefroma, carcinoma de parótida, sarcoma de células reticulares, adenocarcinoma de supra-renal, tumores de bexiga, ovário e endométrio, hepatomas, linfomas, carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, carcinoma de células escamosas do reto e adenocarcinoma de mama^{13, 18, 21, 32}.

A prostaglandina do tipo E (PGE₁ e PGE₂) tem sido encontrada em níveis elevados nas culturas de células tumorais e seus metabólitos são detectados na urina de pacientes portadores de vários tipos de tumores sólidos. Como se sabe, a prostaglandina do tipo E é um potente estimulador da reabsorção óssea *in vi-*

tro. Além disso, inibidores da síntese de prostaglandinas, tais como a indometacina e o ácido acetilsalicílico, diminuem, em alguns casos, a excreção urinária de metabólitos das prostaglandinas. Pseudo-hiperparatireoidismo por produção de prostaglandinas produz um quadro clínico e laboratorial idêntico ao da síndrome de liberação ectópica de paratormônio^{20, 24, 25, 29, 36, 37}.

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As manifestações clínicas de hipercalemia, como já comentamos, dependem de vários fatores, entre eles a rapidez com que esta se instala, o estado de hidratação e metabólico e a concentração de proteínas^{27, 28}. Apesar do cálcio livre ser o importante na regulação neuromuscular, o cálcio total reflete bem o nível da calcemia em ausência de hipoalbuminemas acentuadas. Para cada 1g% de aumento da albumina e globulina sérica há uma elevação de aproximadamente 0,8mg% do nível da calcemia total. Cerca de 50% desse cálcio é ionizável e o cálcio ligado à proteína pode ser calculado pela fórmula:

$$\text{Cálcio ligado à proteína (\%)} = 8 \text{ albumina} + 2 \text{ globulina} + 3$$

Em geral, com calcemias até 12 mg%, os sintomas mais comuns são: cansaço, fraqueza muscular, distúrbios gastrintestinais como náuseas, vômitos, constipação e dores abdominais, poliúria e polidipsia. Os sintomas iniciais não são muitas vezes valorizados pelo paciente ou são mal interpretados pelo médico e o quadro agrava-se. Desidratação, uremia, alcalose metabólica, hipertensão, arritmias, pancreatite, diabetes insípido nefrogênico, nefrocalcinoze, nefrolitíase, dores localizadas ou generalizadas, hiporreflexia fazem parte da síndrome.

Níveis de calcemia acima de 15 mg% se acompanham geralmente de sonolência, desorientação ou coma. Quadros psiquiátricos também são freqüentes, desde a apatia, depressão, mudança de comportamento até quadros tipicamente psicóticos. Estes sintomas podem ser confundidos com metástases cerebrais ou com a fase terminal de uma neoplasia maligna generalizada.

A valorização de certos sintomas inexpressivos pode prevenir o aparecimento de uma crise hipercalcê-

mica com diminuição da mortalidade. Os sintomas acima referidos em pacientes com doenças malignas com ou sem metástase óssea devem ser julgados com determinação da calcemia.

Calcemias superiores a 15 mg% são consideradas como crise hipercalemica e devem ser tratadas intensivamente, se possível com monitorização cardíaca. Calcemias acima de 18 mg% são geralmente fatais.

Sabemos que as neoplasias malignas constituem a principal causa de hipercalemia e no diagnóstico diferencial consideramos necessário fazer distinção entre metástase óssea, pseudo-hiperparatireoidismo e hiperparatireoidismo associado^{18, 22, 27, 28, 32}.

As metástases ósseas são geralmente afastadas com radiologia do esqueleto e cintilografia óssea. Nesses casos além da hipercalemia e hipercalcúria, a fosfatemia está geralmente normal ou elevada e a fosfatase alcalina normal ou alta.

A distinção entre pseudo-hiperparatireoidismo e hiperparatireoidismo primário é, em geral, praticamente impossível, sem ajuda de dados laboratoriais sofisticados, de difícil acesso em nosso meio^{26, 32}.

O quadro 1 demonstra os dados clínicos e laboratoriais que podem auxiliar nesta diferenciação. Como vemos, o pseudo-hiperparatireoidismo tem uma evolução mais rápida, com sintomas por quatro a seis meses no máximo, história de perda ponderal, anemia e raramente apresenta nefrolitíase ou nefrocalcinoze. Em 50 casos de pseudo-hiperparatireoidismo descritos por Lafferty em 1966¹⁸ apenas dois casos apresentavam alterações histológicas de osteíte fibrosa cística, sendo que nenhum apresentava sinais radiológicos. Ao contrário, em hiperparatireoidismo primário estes sinais radiológicos são encontrados em 21 a 36% dos casos e 60 a 80% apresentam sintomatologia renal.

Em relação a certos dados bioquímicos, não podemos tirar conclusões definitivas. A fosfatemia é igualmente baixa em ambos os casos e o nível de cloreto é geralmente inferior a 102 mEq/l em pseudo-hiperparatireoidismo, com uma relação cloreto/fosfato menor que 33. Como muitos fatores alteram a fosfatemia e o equilíbrio acidobásico, esta relação torna-se variável e inconclusiva.

QUADRO 1

	HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO	PSEUDO-HIPERPARATIREOIDISMO
Calcemia 14mg%	Rara	Freqüente
Calciúria	Aumentada	Aumentada
Fosfatemia	Pouco diminuída ou normal	Pouco diminuída ou normal
Cloretos 102 mEq/l	Raro	Freqüente
Osteíte Fibrosa Cística	Radiologia — 26-30% Histológica	Zero Rara
Anemia	Rara	Freqüente
Perda de Peso	Rara	Freqüente
Cálculo Renal	Freqüente	Raro
História dois anos	Freqüente	Rara
PTH	Muito aumentada	Pouco aumentada ou normal

A dosagem de paratormônio por radioimunoensaio auxilia no diagnóstico diferencial, em alguns casos, mas podemos ter níveis elevados ou normais em ambos os casos. O paratormônio produzido por tumores malignos, apesar de peso muito elevado, apresenta estrutura molecular diferente e é imunologicamente diferente do paratormônio glandular, sendo desse modo menos detectável por métodos que utilizam anticorpos específicos para paratormônio glandular^{26, 27}.

O cateterismo seletivo das veias do pescoço, com amostras de sangue para dosagem de paratormônio em vários níveis, tem muito valor na localização do tumor e diferenciação diagnóstica.

TRATAMENTO

Para cada tipo de tumor certas medidas terapêuticas são mais eficazes e devem ser empregadas de imediato, mas medidas gerais devem ser tomadas independentemente, como vemos no quadro 2^{10, 22, 27}.

Temos que considerar o estágio da doença para a decisão quanto a medidas terapêuticas mais ou menos agressivas. O tratamento específico da doença neoplásica, através de ressecção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia ou corticosteróides, é indispensável no controle da hiper-

calcemia. O procedimento cirúrgico só deverá ser efetuado após a conveniente hidratação do paciente e com níveis de calcemia inferiores a 11,5mg%.

na dieta é de um a três gramas, quantidade esta desprezível. Além disso, os alimentos ricos em cálcio são também ricos em fosfato e a diminuição da absorção deste elemen-

QUADRO 2

Medidas gerais no tratamento de hipercalcemia.

1. Corrigir ou evitar desidratação.
2. Corrigir o desequilíbrio hidreletrolítico e metabólico.
3. Reduzir a dose de digital quando em uso.
4. Evitar imobilização ou aumentar a mobilização no leito.
5. Manter sinais vitais, pressão venosa central e volume urinário.
6. Monitorização cardíaca quando necessária.
7. Suspender fatores precipitantes, por exemplo hormonioterapia e vitamina D.
8. Não usar diuréticos tiazídicos, antiácidos absorvíveis como hidróxido de alumínio.

O tratamento da hipercalcemia em si está simplificado no quadro 3, porém no texto discutiremos as diversas medidas.

I — Diminuição da Absorção Intestinal de Cálcio

A diminuição da absorção intestinal de cálcio por dieta pobre em cálcio, evitando-se leite e derivados, tem efeito razoável em outras causas de hipercalcemia, mas efeito insignificante naquelas produzidas por aumento de reabsorção óssea. O osso contém 1.000 a 1.200 gramas de cálcio e a quantidade de cálcio

to poderá inclusive aumentar a calcemia^{10, 27}.

Alguns alimentos ricos em oxalato ou fitato de sódio podem ter valor, diminuindo a absorção de cálcio, mas em geral são pouco tolerados pelo paciente. O fosfato de celulose é melhor aceito nesse sentido mas é pouco utilizado.

Os glicocorticóides, principalmente prednisona, além de atuarem especificamente em algumas neoplasias, inibem os mecanismos normais de absorção intestinal do cálcio, bloqueando a ação de vitamina D no intestino.

QUADRO 3

Tratamento de hipercalcemia	
1 — Diminuição da Absorção Intestinal de cálcio	
A)	Dieta hipocalcêmica
B)	Oxalato, fitato de sódio, fosfato de celulose
C)	Corticosteróides
2) Aumento da excreção de cálcio	
A)	Infusão de soro fisiológico
B)	Diuréticos: Furosemida e Ácido Etacrínico
C)	Sulfato de sódio e Citrato de sódio
D)	EDTA
E)	Diálise peritoneal ou hemodiálise
3) Estímulo à formação óssea e Diminuição da Reabsorção Óssea	
A)	Fosfato oral ou venoso
B)	Mitramicina
C)	Calcitonina
D)	Corticosteróides

II — Aumento de Excreção de Cálcio

O método mais aceito no momento para o tratamento das hipercalcemias de qualquer etiologia é o aumento de excreção renal de cálcio por infusão de soro fisiológico e diuréticos^{10, 27, 33}.

A primeira medida a ser tomada é a reidratação do paciente, pois a desidratação diminui a taxa de filtração glomerular e consequentemente diminui a excreção de cálcio. O *clearance* de cálcio depende do *clearance* de sódio e o aumento da concentração de sódio no túbulo proximal e alça de Henle diminui a reabsorção de cálcio, aumentando sua excreção em vários gramas por dia.

Tanto a reidratação como o aumento da excreção renal de cálcio podem ser efetuados através da infusão de soro fisiológico. Dependendo da gravidade do quadro clínico, estado hemodinâmico e função renal do paciente, podem-se utilizar entre quatro a 10 litros em 24 horas de soro fisiológico a 0,9 ou 0,45%. A monitorização freqüente dos sinais vitais, da pressão venosa central e da diurese, a avaliação do estado de hidratação do paciente e a dosagem dos eletrólitos são medidas obrigatórias.

A eliminação de cálcio pode ser extremamente aumentada se associarmos um diurético do tipo da furosemida ou ácido etacrínico, que são natriuréticos e calciúricos. Os diuréticos tiazídicos aumentam a reabsorção tubular de cálcio e por isso não devem ser utilizados. A administração de diuréticos inicia-se após a reidratação do paciente e

a dose de furosemida recomendada é de 40 a 100 mg a cada 1-6 horas, dependendo da diurese³³. A suplementação de potássio é, naturalmente, indispensável.

Na grande maioria dos casos a reidratação e o aumento da excreção de cálcio através da infusão de soro fisiológico e do uso de diuréticos são as medidas terapêuticas necessárias para a diminuição acentuada de calcemia em 24 a 48 horas. Vários gramas de cálcio são excretados pela urina e em oito a 12 horas já se observa uma queda na calcemia. Em outros casos há necessidade de se associarem outras medidas. As limitações ou contra-indicações para o uso de grandes volumes de soro fisiológico são insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e insuficiência renal grave.

Sulfato de sódio isotônico (0,12 M) e citrato de sódio podem ser utilizados em substituição ao soro fisiológico, com a mesma finalidade de promover a excreção de cálcio. O sulfato, apesar de mais eficaz que o cloreto, por produzir complexos de cálcio na urina, pode provocar hipernatremias, hipopotassemias graves e distúrbios hemodinâmicos freqüentes, e por esses motivos é pouco utilizado.

A mais potente droga hipocalcemiante conhecida é o etilenodiamino tetraacetato dissódico (EDTA), o qual forma complexos solúveis com cálcio, que são filtrados e não reabsorvidos pelo túbulo renal. O seu efeito é rápido mas transitório, sendo que complicações ocorrem com freqüência, sendo elas hipocalcemias graves, lesão tubular renal e insuficiência renal. Cerca de um

grama de EDTA se liga a aproximadamente 216 mg de cálcio livre ou é ligado a proteínas. As complicações renais ocorrem em geral quando a droga é utilizada por mais de 24 a 48 horas ou com doses superiores a três gramas. Portanto, esta substância é reservada para casos de extrema emergência, quando outras formas de tratamento foram ineficazes.

Através da diálise peritoneal ou da hemodiálise podemos remover grande quantidade de cálcio em poucas horas, mas o efeito é geralmente transitório. A diálise está indicada no tratamento de crises hipercalcêmicas associadas com insuficiência renal ou como medida temporária, enquanto se aguarda a resposta a outra forma de tratamento clínico ou cirúrgico. Naturalmente deverá ser tentada quando os demais recursos foram postos em prática sem sucesso.

III — Estímulo à Formação e Diminuição da Reabsorção Óssea

O uso de fosfato foi introduzido em 1930² mas devido às complicações que apresentava caiu em desuso até 1966¹¹, quando Goldsmith e Ingbar publicaram a sua experiência em pacientes com hipercalcemias de diversas etiologias.

O mecanismo de ação do fosfato em hipercalcemias não é totalmente conhecido, mas acredita-se que a supersaturação no líquido extracelular com cálcio e fosfato promova a precipitação de complexos nos ossos e tecidos moles tais como rins e sistema vascular^{10, 11}.

A diminuição da calcemia, no entanto, continua a se processar após a suspensão da infusão e é máxima em cinco a sete dias. Portanto, outros mecanismos parecem responsáveis e uma das hipóteses é a ação direta no aumento da formação óssea e diminuição da reabsorção óssea. O fosfato administrado por via oral também diminui a reabsorção intestinal de cálcio, por formação de complexos com cálcio não-absorvíveis.

A dose de fosfato por via oral é de um a três gramas por dia ou um a dois mmols por kg de peso por dia. O fosfato neutro sob a forma de comprimidos não é comercializado, mas poderá ser preparado em farmácia. A solução fosfatada de *Fleet*-enema na dose de 10 a 15 ml por via oral a cada seis horas é perfeita-

mente satisfatória. A inconveniência do fosfato oral é a intolerância gastrointestinal que ocorre frequentemente. Como opção podemos utilizar o *Fleet*-enema a cada quatro a seis horas, fazendo-se retenção por 30 a 60 minutos.

A dose recomendada por via venosa é de 31 mg ou 1 mmol por kg de peso por dia do elemento fósforo e através de solução neutra de fosfato a 0,1 M. Esta solução pode ser preparada adicionando-se 0,081 mol de Na_2HPO_4 e 0,019 mol de KH_2PO_4 em 1.000 ml de glicose a 5%. Esta solução contém 100 mmoles de fosfato (3,1 gramas), 162 mEq de sódio e 19 mEq de potássio. A infusão de 500 a 1.000 ml em oito a 12 h, desta solução poderá ser repetida diariamente havendo relatos do seu uso por 20 a 30 dias, sem complicações graves¹¹.

O fosfato habitualmente encontrado entre nós é o fosfato ácido de potássio, sendo esta uma mistura de fosfato dibásico de potássio e fosfato monobásico de potássio, contendo respectivamente 15, 67 g e 3 g em 100 ml e 2 mEq de fosfato e potássio por ml. A dose máxima utilizada desta mistura é de 50 a 60 ml diluídos em soro glicosado a 5% em oito a 24 horas. A reposição de potássio também tem que ser calculada, considerando-se o elemento potássio existente na solução, ou seja, 3,94 g de potássio em 50 ml. Devemos estar atentos para outras composições de soluções fosfatadas e calcular a dose em relação ao elemento fósforo existente na mistura, ou seja, 31 mg por kg de peso por dia.

As complicações observadas com o uso de fosfato são hipocalcemia graves, parada cardíaca, hipertensão arterial e calcificações intra e extra-vasculares levando à necrose cortical renal e insuficiência renal. Estas complicações são mais frequentes quando a fosfatemia inicial é elevada ou há diminuição da função renal. A indicação de fosfato venoso em hipercalcemias moderadas ou graves é perfeitamente aceita desde que a função renal seja satisfatória e medidas menos agressivas tenham sido ineficazes¹⁹.

Recentemente, compostos do difosfonato, análogo ao pirofosfato, foram usados no tratamento da hipercalcemia por neoplasias malignas. Estes compostos inibem a reabsorção óssea, provavelmente absorvendo cristais de hidróxi-apatita, re-

tardando desse modo a dissolução e o acúmulo da parte mineral do tecido ósseo. Também inibem os osteoclastos e provavelmente reduzem a absorção intestinal de cálcio e aumentam a sua deposição nos ossos e tecidos moles. A substância difosfonato diclorometileno pode ser utilizada por via oral ou venosa em vários tipos de neoplasias malignas, aparentemente com bons resultados e com poucos efeitos colaterais, mas o seu uso precisa ser melhor investigado¹⁵.

A mitramicina é um antibiótico inibidor da síntese de DNA dependente do RNA, com atividade antitumoral primordial para tumores de origem testicular. Apresenta um efeito hipocalcemiantes potente por inibição da reabsorção óssea, bloqueando provavelmente a ação do PTH e vitamina D. A diminuição da calcemia é gradativa e máxima em 24 a 48 horas, mas transitória, com duração de aproximadamente sete dias, podendo produzir fenômenos de rebote. A dose utilizada é de 25 μg por kg de peso por via endovenosa a cada sete dias, se necessário. Os efeitos colaterais encontrados com mais frequência são distúrbios gastrointestinais, trombocitopenia, lesão hepática e diátese hemorrágica de etiologia desconhecida, com mortalidade de 5%. Por seu efeito lento, não é a droga de escolha para crises hipercalcêmicas e por seus efeitos colaterais prefere-se o seu uso em portadores de neoplasias malignas que não responderam a outro tipo de tratamento menos agressivo²⁷.

A calcitonina é um polipeptídeo produzido pelas células parafoliculares da tireóide e quando usada em dose farmacológica no homem apresenta diversas ações. Seu efeito hipocalcemiantes é devido à inibição dos osteoclastos através do AMP cíclico, diminuindo a reabsorção óssea. Também bloqueia a ação do paratormônio e a formação de 1,25 hidroxicalciferol, que é o metabólito ativo da vitamina D. Por ação direta no túbulo renal aumenta a excreção de cálcio, magnésio, sódio, potássio e fósforo^{7, 27}.

Apesar de a calcitonina do salmão ser mais potente, por ter estrutura semelhante à do homem, a calcitonina de porco é a habitualmente encontrada. A dose recomendada em hipercalcemia é de quatro a 32 MRC U por kg de peso por dia dividida em três ou quatro doses para calcitonina de porco e de 300 a 500

MRC U por dia para calcitonina de salmão.

Teoricamente a calcitonina é o melhor agente em hipercalcemia por câncer, mas na prática necessita de maior comprovação. O efeito máximo se dá em sete a 10 dias, porém nem todos os pacientes respondem da mesma maneira. Além disso, após algum tempo de uso, fenômenos de escape e reações de hipersensibilidade podem ocorrer. Devido aos fenômenos alérgicos frequentes, deve ser feito teste de sensibilidade no início do tratamento. Em pacientes com função renal diminuída, a calcitonina é uma ótima escolha.

A associação de calcitonina com solução de fosfato oral tem mostrado bons resultados em hipercalcemias leves a moderadas. A associação com glicocorticóides parece ter boa ação em hipercalcemias por doenças malignas⁴.

O cortisol e seus vários derivados sintéticos atuam satisfatoriamente em hipercalcemias por mieloma múltiplo, linfoma e carcinoma de mama, mas outras formas de neoplasias sólidas respondem mal aos glicocorticóides.

Seu mecanismo hipocalcemiantes principal é o da inibição da reabsorção de cálcio intestinal, mas há também uma ação direta nos osteoclastos, com diminuição da reabsorção óssea. Seu uso prolongado tem a desvantagem de inibir a síntese do colágeno e conseqüentemente produzir osteoporose. Seu efeito máximo aparece em sete a 10 dias e é usado na dose de 40 a 60 mg de prednisona por dia ou equivalente.

Outros agentes, como indometacina e salicilatos, inibidores da síntese de prostaglandinas, têm sido utilizados em alguns tumores secretores de prostaglandinas com inibição da excreção urinária de seus metabólitos. O efeito a longo prazo não está comprovado e em crise hipercalcêmica tem pouco valor imediato^{5, 34}.

CONCLUSÃO

Hipercalcemia é uma complicação freqüente em neoplasias malignas e muitas vezes permanece sem diagnóstico ou é confundida com outras entidades. Os mecanismos fisiopatológicos são controversos podendo dever-se a fatores mecânicos locais ou a fatores humorais locais circulantes, todos eles produ-

zindo um aumento de reabsorção óssea. A associação de hiperparatireoidismo primário ou de outros agentes etiológicos não deve ser esquecida.

O tratamento deve ser orientado em relação à doença básica, quando possível, e à correção de desidratação e distúrbio hidreletrolítico. A escolha do tratamento deve ser individualizada para cada caso, mas o aumento da excreção renal de cálcio por infusão de soro fisiológico e diuréticos é, no momento, a melhor forma de tratamento, controlando a maioria dos casos não complicados por insuficiência cardíaca e renal ou hipertensão. Em certos casos de hipercalcemias moderadas, há necessidade da associação de fosfato oral, glicocorticóides ou calcitonina. Em hipercalcemias graves, fosfato venoso ou mitramicina podem estar indicados. Em presença de insuficiência renal grave, calcitonina, glicocorticóides e diálise peritoneal ou hemodiálise são as formas de tratamento mais aconselháveis.

APRESENTAÇÃO DE UM CASO

Paciente de 57 anos, do sexo feminino (J.M. INCa. 803.904) com diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama direita com estágio T₄N₃Mo em agosto de 1978. Foi submetida à ooforectomia e ra-

dioterapia e em janeiro de 1979 iniciou-se quimioterapia. Em novembro de 1980 apresentava progressão local da doença e foi iniciado tratamento hormonal com estrogênios. Cinco dias após começou a apresentar dificuldade de expressão, sonolência progressiva, anorexia, náuseas e vômitos, parestesias e hipotonia muscular, palpitações, poliúria e polidipsia. Foi hospitalizada 10 dias após e ao exame físico apresentava-se desorientada, sonolenta, desidratada, com sinais vitais normais, fundo de olho normal e exame neurológico com hipotonia e hiporreflexia generalizadas. A mama direita reduzida de volume, consistência pétre e fixa ao gradil costal, apresentava vários nódulos cutâneos, alguns deles ulcerados e linfadenopatia axilar e supraclavicular direita fusionados. Os exames laboratoriais nesta internação são mostrados no quadro 4. Houve piora rápida e progressiva com evolução para um quadro psicótico com alucinações auditivas e visuais. O estudo do esqueleto evidenciou múltiplas metástases ósseas.

Feito o diagnóstico de crise hipercalcêmica iniciou-se o tratamento com a correção da desidratação, diurese forçada com furosemida e rigorosa hidratação com soro fisiológico, corticóides e reposição calcêmica. Houve melhora do estado mental e clínico que se correlacio-

naram com o controle de calcemia. Em 24 horas a calcemia caiu a níveis próximos da normalidade e em uma semana de evolução apresentava-se assintomática e normocalcêmica.

Foi mantida em controle ambulatorial por 10 semanas, com hidratação oral, diuréticos e reposição calcêmica.

Dois meses após, subitamente apresentou quadro clínico semelhante ao de internação anterior e foi feito novo diagnóstico de crise hipercalcêmica, complicada com hipertensão arterial e evoluindo para insuficiência renal (quadro 5). Apesar do esquema de tratamento instituído ser semelhante ao anterior não houve boa resposta, agravando-se o quadro mental e chegando ao coma profundo. A calcemia manteve-se em níveis elevados e tentou-se o uso de fosfato venoso, sem sucesso. Com o agravamento da insuficiência cardíaca programou-se diálise peritoneal, a qual não foi efetuada por ter ocorrido óbito.

Os achados da necropsia foram: câncer de mama direita com metástases para ossos, úlcera de stress, múltiplas calcificações metastáticas para os pulmões e rins.

COMENTÁRIO

Este caso ilustra a seqüência de diagnóstico e tratamento de uma

QUADRO 4

1ª Internação

	Htc.	Alb.	Glob.	Ur	Cr	Na	Cl	K	Ca	P	R.Alc.	F.Alc.
03-12	24	3,8	2,5	81	2,0	138	92	3,4	9,0	3,4	40,3	68
08-12	—	4,0	2,5	109	4,0	140	109	4,2	8,0	—	25,2	102
09-12	26	—	—	120	3,2	138	110	3,8	5,7	5,4	24,2	—
15-12	43	3,5	2,8	42	1,5	140	109	3,2	4,2	3,3	23,2	—
22-12	37	—	—	40	1,4	142	104	3,3	4,5	3,2	25,2	—

QUADRO 5

2ª Internação

	Hct.	Alb.	Glob.	Ur	Cr	Na	Cl	K	Ca	P	R.Alc.	F.Alc.
26-02	23	5,1	1,5	85	4,4	138	100	4,2	8,2	—	37,3	210
27-02	22	—	—	74	4,7	138	111	4,1	8,2	—	—	—
01-03	27	—	—	59	3,2	130	110	4,1	7,0	—	—	—
03-03	34	—	—	115	4,8	140	132	4,2	9,0	—	—	—
04-03	34	—	—	84	7,6	146	—	4,0	8,0	—	—	—

crise hipercalcêmica que apresentou uma resposta excelente à reposição volêmica, ao aumento da excreção renal de cálcio com solução de soro fisiológico e furosemida. O quadro surgiu logo após o uso de estrogênios que, como dissemos anteriormente, pode exacerbar o câncer de mama e aumentar a reabsorção óssea. Na segunda crise, no entanto, complicações tais como hipertensão, insuficiência renal e insuficiência cardíaca dificultaram o tratamento. O uso de fosfato, apesar de indicado, trouxe prováveis complicações, como agravamento da insuficiência renal e calcificações ectópicas comumente descritas, em órgãos onde o pH se encontra elevado. Infelizmente o óbito ocorreu sem que a diálise peritoneal pudesse ser tentada.

SUMMARY

The authors have revised the physiological mechanisms of hypercalcemia in malignant diseases. They also present the clinical aspects and differential diagnosis, as well as the different treatments available in such cases. The study of one clinical case is added as an example of steps of treatment mentioned in the text.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBRIGHT, F. — Cited in case Records of the Massachusetts General Hospital; Case 27461. *N. Engl. J. Med.*, 225: 789-791, 1941.
- ALBRIGHT, F.; BAUER, W.; CLAFFLIN, O. *et al.* — Studies in parathyroid physiology III. The effect of phosphate ingestion in clinical hyperparathyroidism. *J. Clin. Invest.*, 11: 411-435, 1953.
- BECKER, V.L. — Hypercalcemia associated with estrogen administration in patients with breast carcinoma. *Cancer*, 24: 610-616, 1969.
- BINSTOCK, M.L.; MUNDY, G.R. — Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann. Intern. Med.*, 93: 269-272, 1980.
- BRETERON, H.D.; HALUSHKA, P.V.; ALEXANDRE, R.W. *et al.* — Indomethacin-responsive hypercalcemia in a patient with renal cell adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 291: 83-85, 1974.
- BREWER, H.B. — Osteoclastic Bone Resorption and the hypercalcemia of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 291: 1081-1082, 1974.
- DEFTOS, L.J.; FIRST, B.P. — Calcitonin as a drug. *Ann Intern. Med.*, 95: 192-197, 1981.
- EILON, G.; MUNDY, G.R. — Direct resorption of bone by human breast cancer cells in vitro. *Nature*, 276: 726-728, 1978.
- FAN, H.W.; FAHEY, T.J.; NASH, A.G. *et al.* — Primary hyperparathyroidism and cancer. *Am. J. Surg.*, 126: 539-543, 1973.
- GOLDSMITH, R.S. — Treatment of hypercalcemia. *Med. Clin. of North America*, 56: 951-960, 1972.
- GOLDSMITH, R.S.; — INGBAR, S. H. — Inorganic Phosphate treatment of hypercalcemia of diverse etiologies. *N. Engl. J. Med.*, 274: 1-7, 1966.
- HICKEY, R.C.; SAMAAN, N.A.; JACKSON, G.L. — Hypercalcemia in patients with breast cancer. *Arch Surg*, 116: 545-552, 1981.
- HIRSHORN, J.E.; VRHOUSEK, E.; POSEN, S. — Carcinoma of the breast associated with hypercalcemia and the presence of parathyroid hormone-like substance in the tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 217-221, 1979.
- HORTON, J.E. *et al.* — Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*, 177: 793-795, 1972.
- JACOBS, T.P.; SIRIS, E.S.; BILEZIKIAN, J.P. *et al.* — Hypercalcemia of malignancy: Treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Ann. Intern. Med.*, 94: 312-316, 1981.
- KAPLAN, L.; KATZ, A.D.; BEN, I.C. *et al.* — Malignant neoplasms and parathyroid adenoma. *Cancer*, 28: 401-407, 1971.
- KENNEDY, B.J.; TIBBETS, D.M.; NATHANSON, I.T. *et al.* — Hypercalcemia, a complication of hormone therapy of advanced breast cancer. *Cancer Res.*, 13: 445, 1953.
- LAFFERTY, F.W. — Pseudo-hyperparathyroidism. *Medicine* 45: 247-260, 1966.
- LENTZ, R.D.; BROWN, D.M.; KJELLSTRAND, C.M. — Treatment of Severe hypophosphatemia. *Ann. Intern. Med.*, 89: 941-944, 1978.
- LEVINE, L.; HINKLE, P.M.; VOELKEL, E.F. *et al.* — Prostaglandin production by mouse fibrosarcoma cells in tissue culture: inhibition by indomethacin and aspirin. *Bioch. Biophys Res. Commun.*, 47: 888-896, 1972.
- MAVLIGIT, G.M.; COHEN, J.L.; SHERWOOD, L.M. Ectopic production of parathyroid hormone and carcinoma of the breast. *N. Engl. J. Med.*, 285: 154-156, 1971.
- MUGGIA, F.M.; HEINEMANN, H. C. — Hypercalcemia associated with Neoplastic Disease. *Ann. Intern. Med.*, 73, 2: 281-290, 1970.
- MUNDY, G.R.; RAISZ, L.G.; COOPER, R.A. *et al.* — Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 291: 1041-1046, 1974.
- POWELL, D.; SINGER, F.R.; MURRAY, T.M. *et al.* — Nonparathyroid humoral hypercalcemia in patients with neoplastic diseases. *N. Engl. J. Med.*, 289: 176-181, 1973.
- RAISZ, L.G. — Prostaglandins and the Hypercalcemia of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 289: 214-215, 1973.
- RAISZ, L.G.; YAJNIK, C.H.; BOKMAN, R.S. *et al.* — Comparison of commercially Available Parathyroid Hormone Immunoassays in the differential diagnosis of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or malignancy. *Ann. Intern. Med.*, 91: 739-740, 1979.
- SCHNEIDER, A.B.; SHERWOOD, L.M. — Calcium homeostasis and the pathogenesis and management of hypercalcemic disorders. *Metabolism*, 23: 975-1007, 1974.
- SCHOLTZ, D.A.; PURNELL, D.C.; GOLDSMITH, R.S. *et al.* — Diagnostic considerations in hypercalcemic Syndromes. *Med. Clin. of North America*, 56: 941-950, 1972.
- SEYBETH, H.W.; SEGRE, G.V.; MORGAN, J.L. *et al.* Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 293: 1278-1283, 1975.
- SHERWOOD, L.M. — Ectopic hormone syndromes. In: Ingbar S.M., ed contemporary endocrinology Vol. I New York. Plenum Press, 341-386, 1979.
- SHERWOOD, L.M. — The Multiple causes of hypercalcemia in malignant disease. *N. Engl. J. Med.*, 303: 1412-1413, 1980.
- STEWART, A.F.; HORTS, R.; DEFTOS, L.J. *et al.* — Biochemical evaluation of patients with cancer — Associated hypercalcemia: Evidence for humoral and nonhumoral groups. *N. Engl. J. Med.*, 303: 1377-1383, 1980.
- SUKI, W.N.; YIUM, J.J.; VON MINDEN, M. *et al.* — Acute Treatment of hypercalcemia with furosemida. *N. Engl. J. Med.*, 283: 836-840, 1970.
- TASHJIAN Jr. A. H.; VOELKEL, E.F.; GOLDHABER, P. *et al.* — Successful treatment of hypercalcemia by indomethacin in mice bearing a prostaglandin-producing fibrosarcoma. *Prostaglandins*, 3: 515-524, 1973.
- TASHJIAN Jr., A.H. — Tumor Humors and the hypercalcemias of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 290: 905-906, 1974.
- TASHJIAN Jr. A. H. — Prostaglandins, hypercalcemia and cancer. *N. Engl. J. Med.*, 293: 1317-1318, 1975.
- TASHJIAN, Jr., A.H. — Role of prostaglandins in the production of hypercalcemia by tumors. *Cancer Res.*, 38: 4139-4141, 1978.