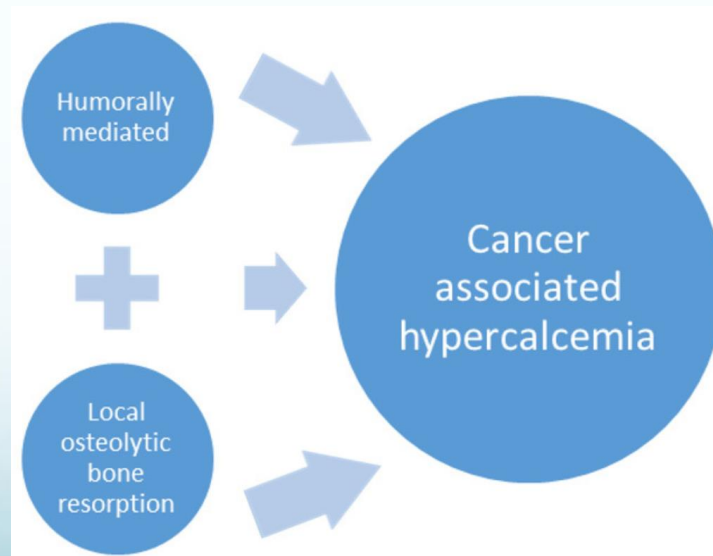


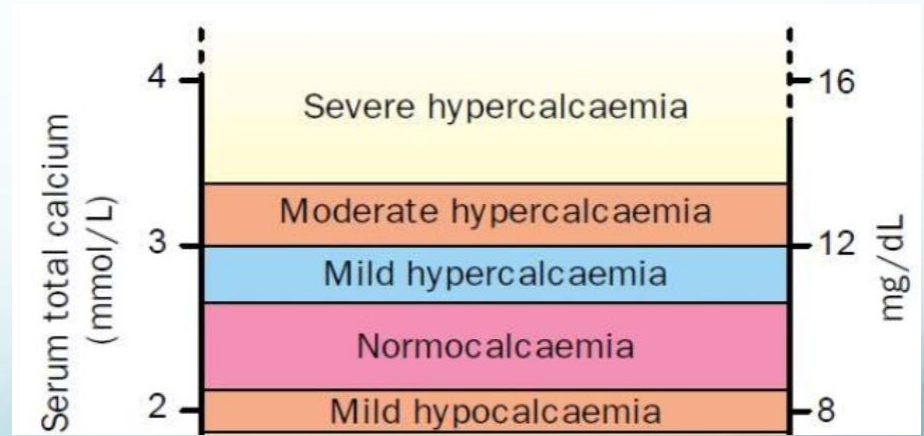
Hipercalemia da Malignidade

- **Definição:** hipercalemia da malignidade é a emergência oncológica metabólica **mais comum**, detectada em até 20 a 30% dos pacientes oncológicos durante o decorrer da doença.
- Trata-se de emergência associada a doenças oncológicas AVANÇADA e a prognóstico reservado, com séries reportando sobrevida mediana de 30 dias.



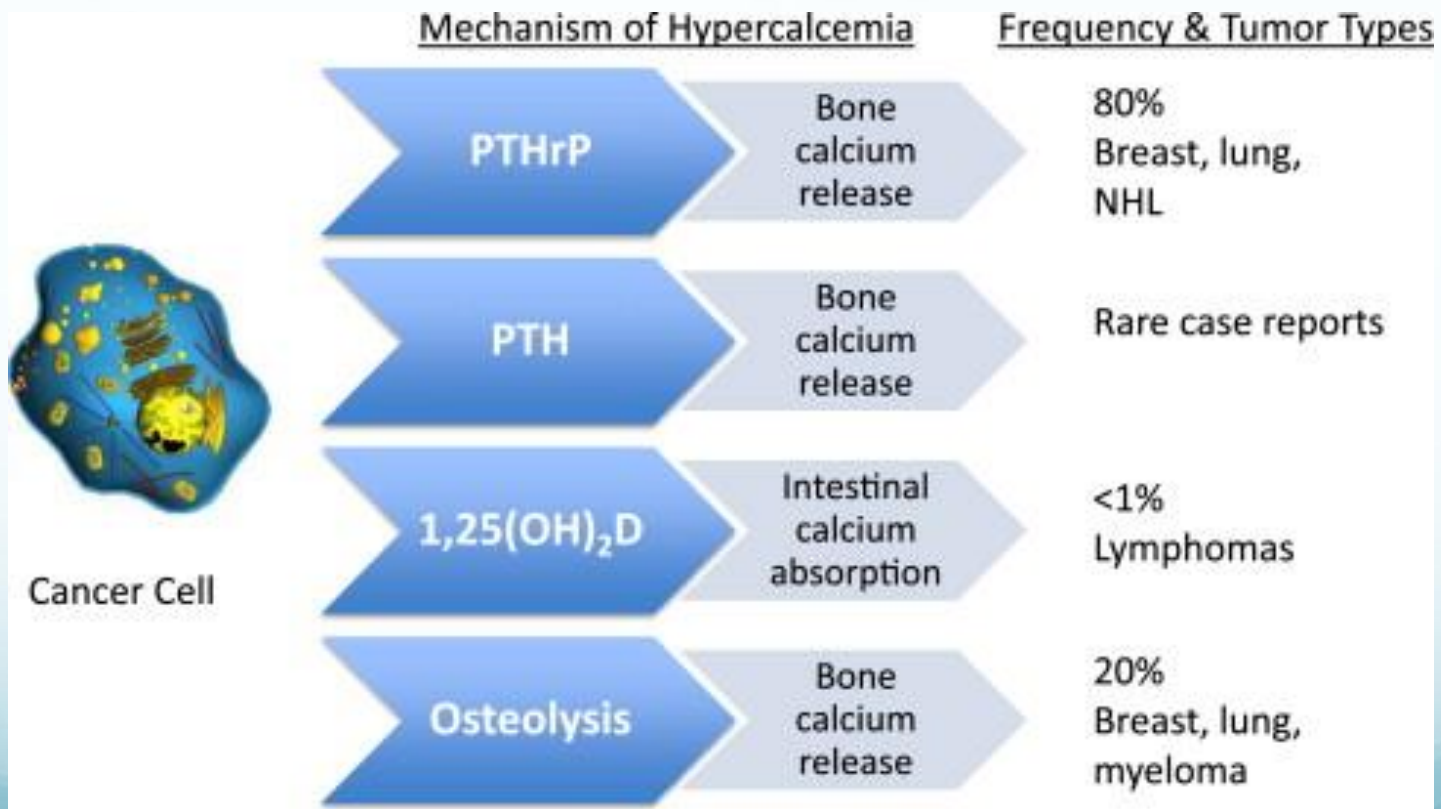
Hipercalcemia da Malignidade

- **Classificação da Hipercalcemia** – segundo o nível do valor de cálcio sérico corrigido para o valor de albumina: $\text{Calcio Corrigido} = (4,0\text{mg/dl} - [\text{albumina sérica}]) \times 0,8 + [\text{cálcio sérico}]$.
- **LEVE:** cálcio total corrigido $> 10,5\text{mg/dl}$ e $< 12\text{mg/dl}$;
- **MODERADA:** cálcio total corrigido $\geq 12\text{mg/dl}$ e $< 14\text{mg/dl}$;
- **SEVERA:** cálcio sérico $\geq 14\text{mg/dl}$.



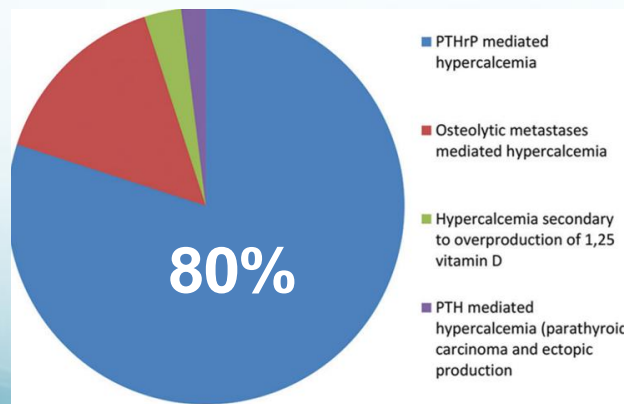
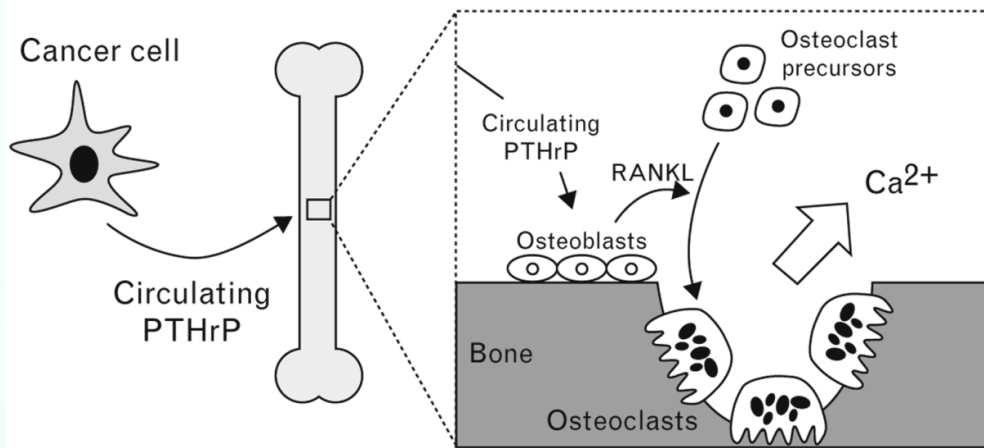
Hipercalcemia da Malignidade

- **Fisiopatologia:** Existem 3 mecanismos classicamente envolvidos na hipercalcemia da malignidade: produção do peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP), osteólise e produção de calcitriol (1,25-hidroxi-vitamina D).



Hipercalcemia da Malignidade

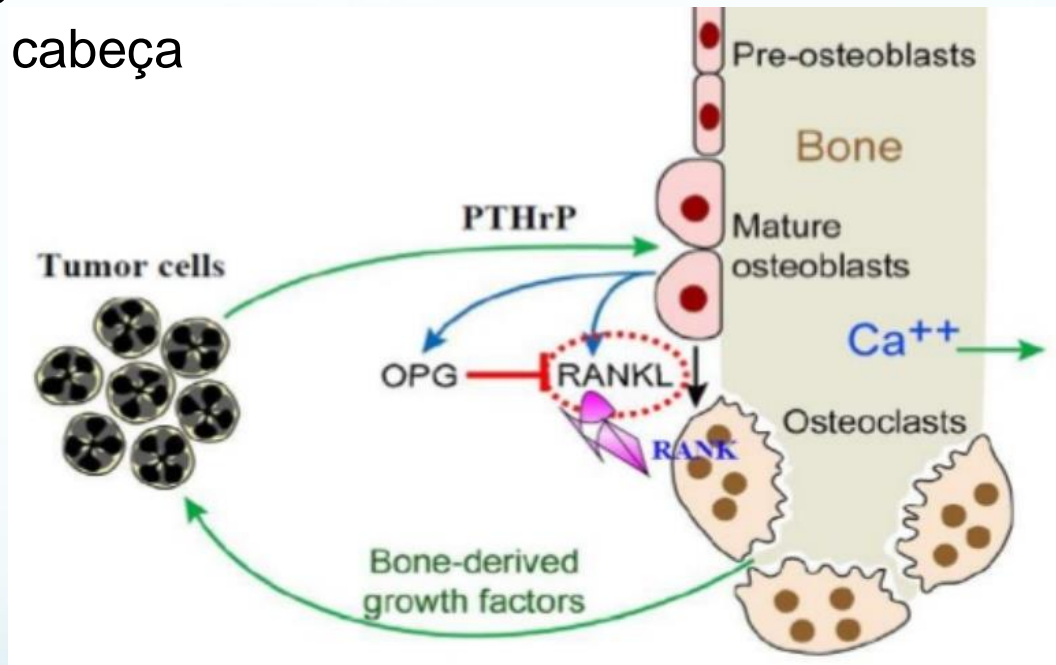
● PTHrP



- No osso estimula os osteoblastos a produzirem o ligante ativador do receptor de fator nuclear kB (RANKL),
- RANKL = diferenciação e ativação celular dos osteoclastos (reabsorção óssea e ↑ calcemia);
- RINS = ↑ reabsorção de cálcio E ↓ da reabsorção do fosfat;
- Diferente do PTH, o PTHrP não estimula a atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase (calcitriol) dificultando a homeostase da absorção intestinal do cálcio proveniente da alimentação.

Hipercalcemia da Malignidade

- **PTHrP – principais tumores associados**
- Carcinomas espinocelulares primários (pulmão; esôfago; cabeça e pescoço; colo uterino);
- Câncer de mama (ambos);
- Câncer de pulmão (ambos)
- Câncer de rim;
- Câncer de ovário;
- Neoplasias hematológicas (ex: como linfoma de células T associado ao vírus HTLV-1).



Hipercalemia da Malignidade

- **Fisiopatologia predominante nos diversos tumores**

Tipo	Frequência	Metástase Óssea	Agente	Neoplasias mais frequentes
Humoral	Aproximadamente 80%	Mínima ou Ausente	PTHrP circulante	Carcinomas espinocelulares, mama, pulmão, rim, ovário, endométrio
Osteolítica	Aproximadamente 20%	Comum e Extensa	PTHrP e citocinas em microambiente	Mama, pulmão, mieloma múltiplo
Secreção de Vitamina D	<1%	Variável	calcitriol	Linfoma

Hipercalcemia da Malignidade

- **QUADRO CLINICO:**

Organ system	Clinical features
Neurologic	Fatigue, altered mental status including coma, posterior reversible leukoencephalopathy
Gastrointestinal	Nausea, vomiting, constipation, peptic ulcer disease, and pancreatitis
Cardiovascular	Short QT interval on ECG, ST segment abnormalities including ST segment myocardial infarction mimic, malignant ventricular arrhythmias, and hypertension
Renal	Nephrogenic diabetes insipidus, acute kidney injury

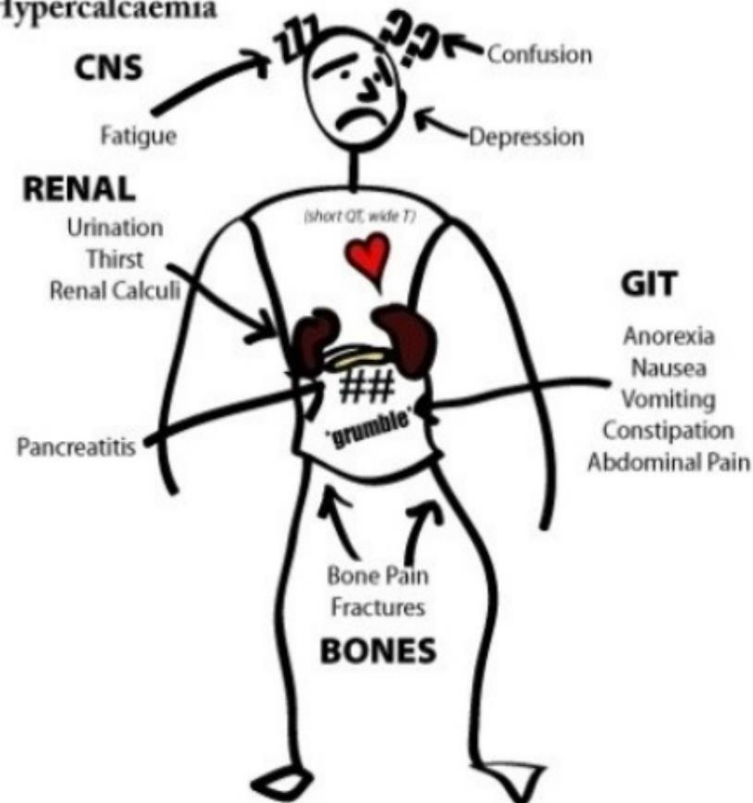
ECG = Electrocardiogram

Hipercalcemia da Malignidade

- **QUADRO CLINICO:**

Bones, Stones, Groans & Psychic Moans

Symptoms & Signs of Hypercalcaemia



The presentation of Hypercalcaemia can be as vague and confusing as this patient!

Hipercalcemia da Malignidade

- **HIPERCALCEMIA GRAVE:** pode ocorrer rebaixamento do nível de consciência com potencial em evoluir para disfunção respiratória, hipovolemia ocasionando disfunção hemodinâmica, além de alterações cardíacas arritmogênicas potencialmente letais.
- Em qualquer nível de hipercalcemia, o quadro clínico pode ser agravado pelas doenças de base do paciente e pelas medicações em uso.

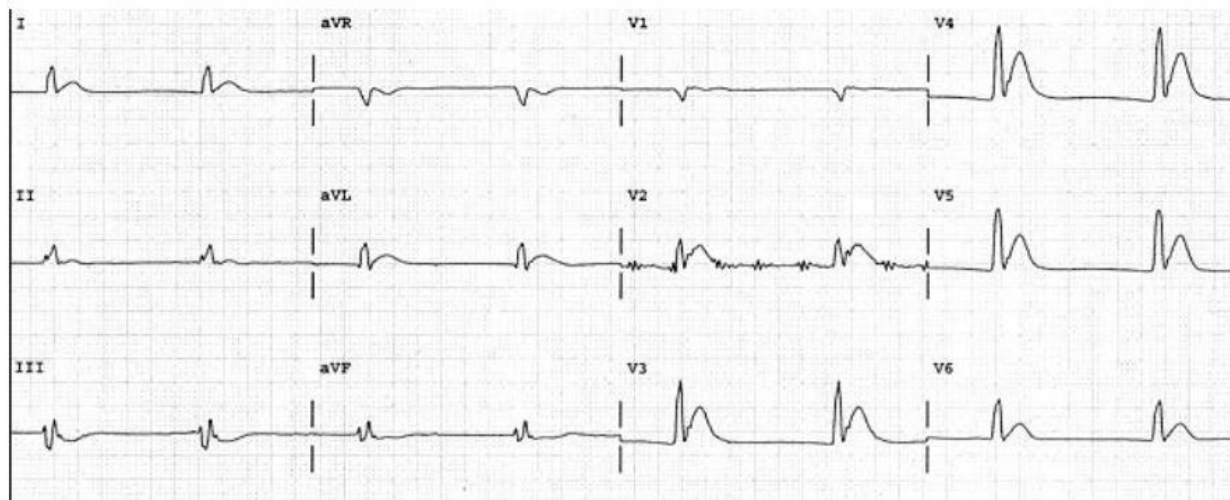
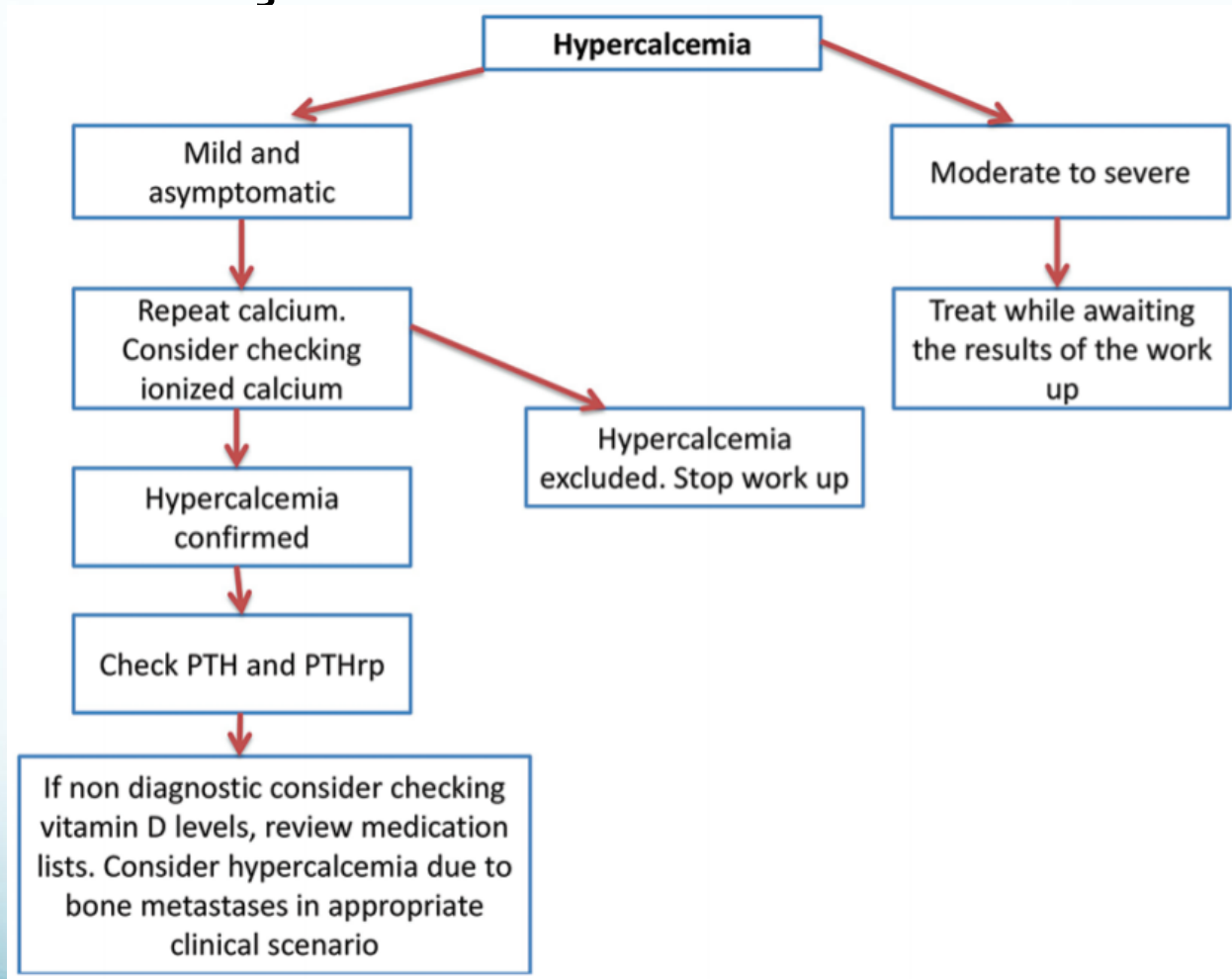


Figura 2. Bradicardia e encurtamento do intervalo "QT" em paciente com hipercalcemia da malignidade

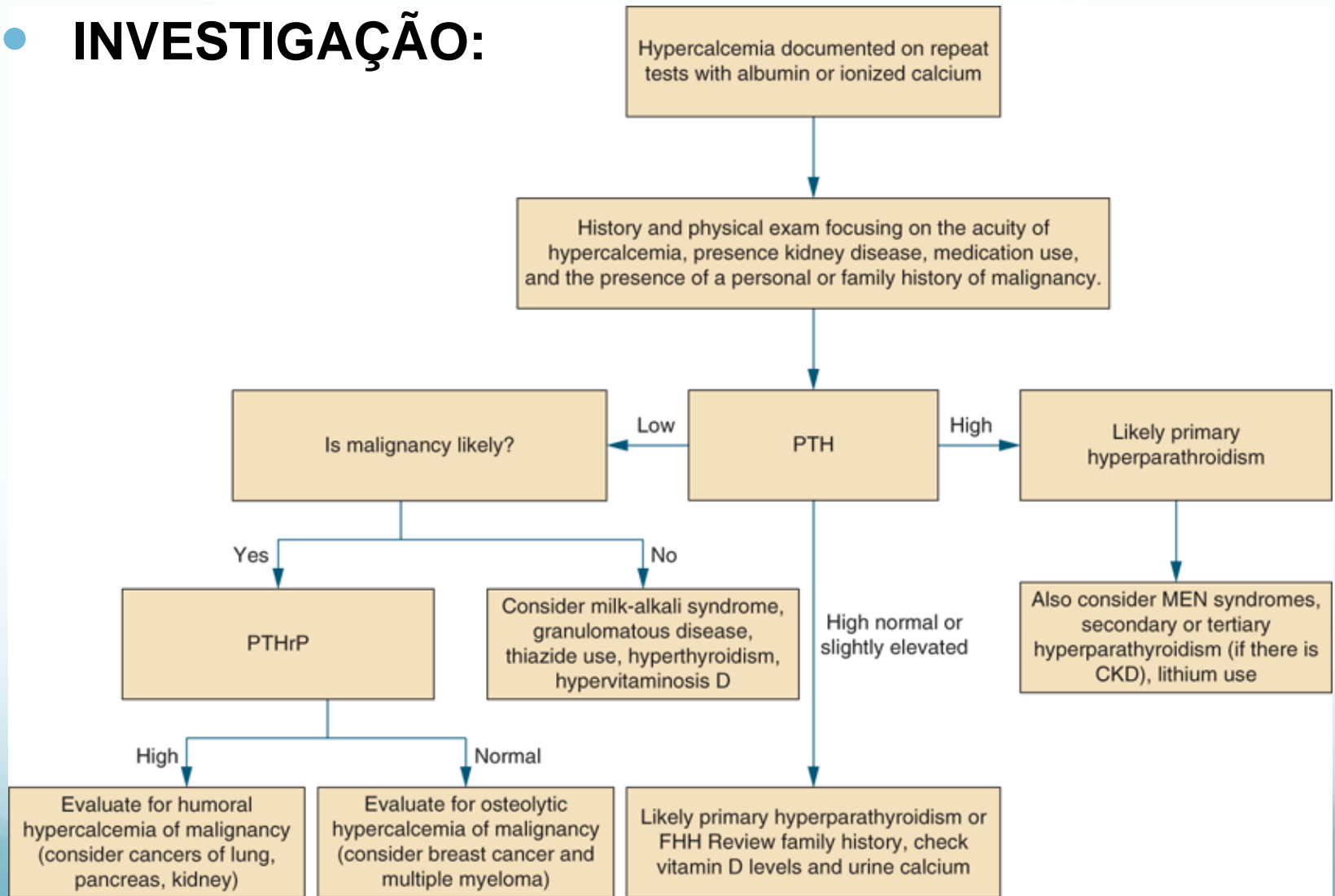
Hipercalemia da Malignidade

- **INVESTIGAÇÃO:**



Hipercalcemia da Malignidade

● INVESTIGAÇÃO:



Hipercalcemia da Malignidade

- **INVESTIGAÇÃO:**

	Humoral Hypercalcemia	Osteolytic hypercalcemia	1,25(OH)D – mediated hypercalcemia
Calcium	↑	↑	↑
Phosphorus	↓	↑	↑
PTH	↓	↓	↓
25(OH)D	↔	↔	↔
1.25(OH) ₂ D	↔	↔	↑
PTHrP	↑	↓	↓

Hipercalemia da Malignidade

- **TRATAMENTO:** reverter a hipercalemia seguido pelo tratamento da causa de base.
- Devido prognóstico reservado, pacientes com funcionalidade (performance status) comprometida e sem perspectiva de tratamento efetivo da doença de base devem ser manejados com cuidados paliativos exclusivos..

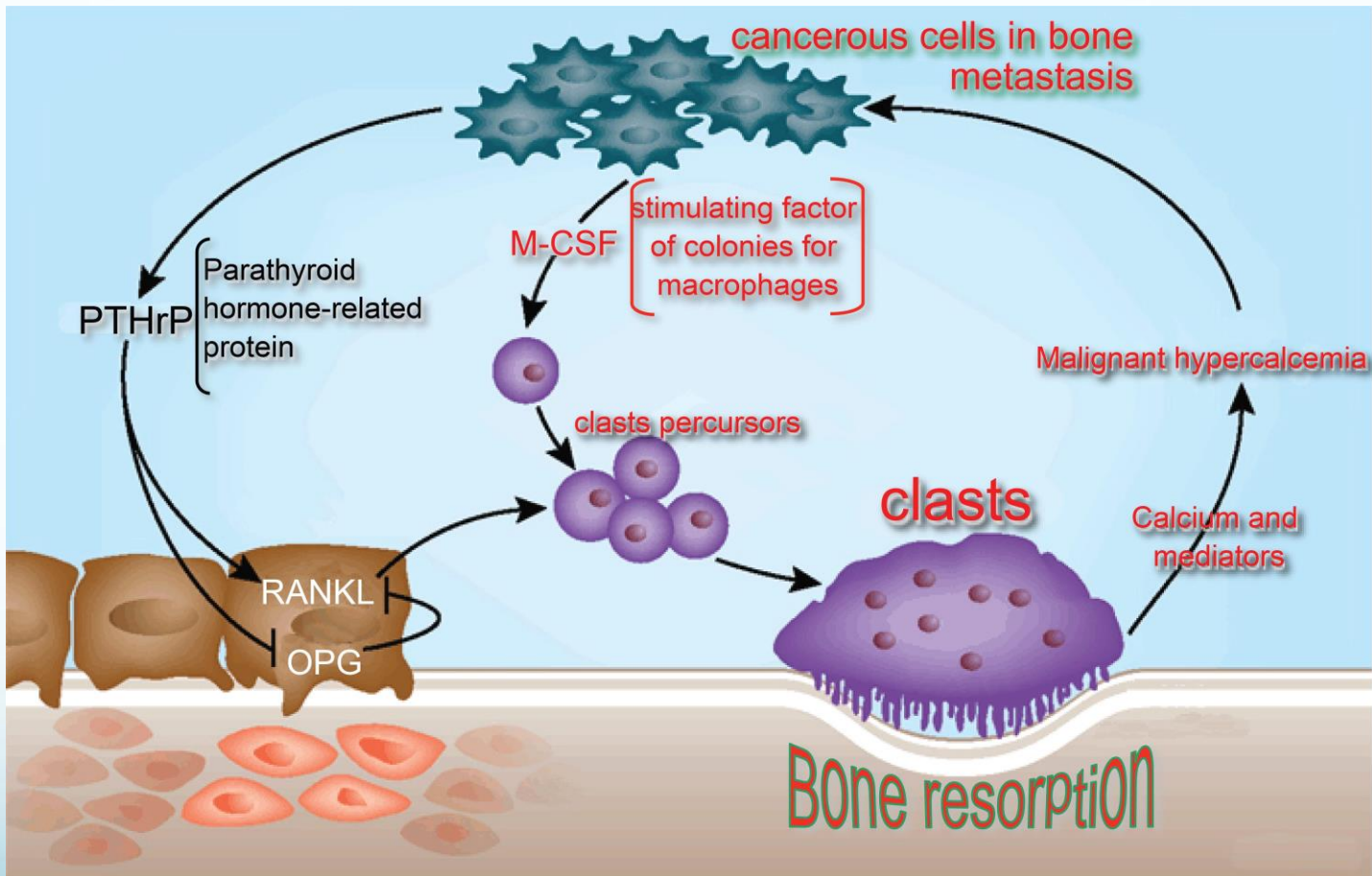
MEDIDAS GERAIS: retirar medicamentos que ↑ cálcio: diuréticos tiazídicos, lítio, vitamina D; repor fosfato;

MEDIDAS ESPECÍFICAS: ↑ excreção renal de cálcio; ↓ diminuir o cálcio proveniente da reabsorção óssea ou, raramente, ↓ absorção intestinal em caso de hiperexpressão da enzima 1-alfa-hidroxilase.

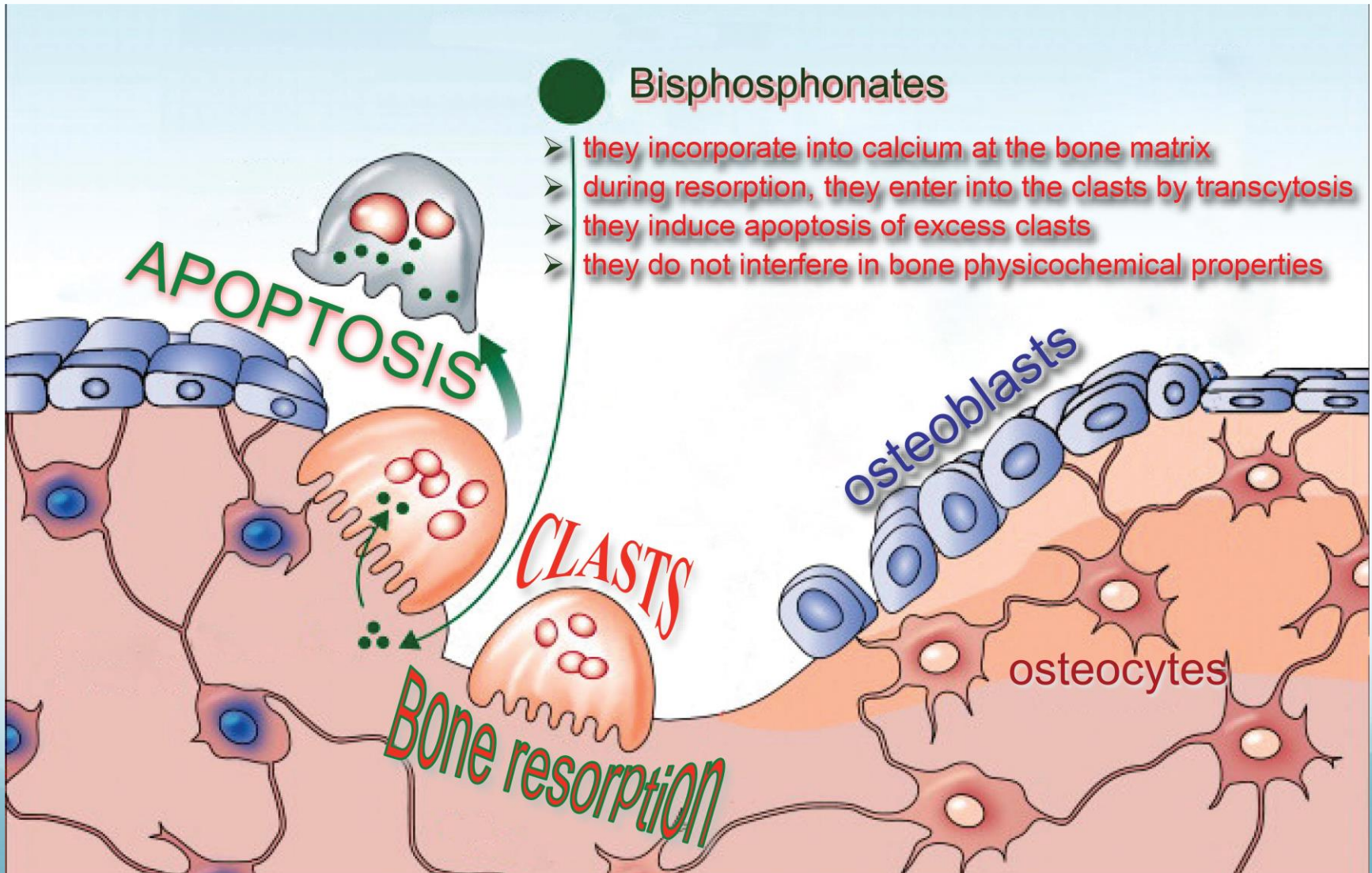
Hipercalemia da Malignidade

- **MEDIDAS ESPECÍFICAS:**
- Hidratação EV com SF0,9% (↑ a volemia e TFG), considerando as comorbidades: 1 litro seguido de 200 a 300ml/h;
- Após euvolemia, FUROSEMIDA, se paciente não tiver lesão renal grave prévia: 20 a 40mg EV;
- **BISFOSFONATO:** análogos sintéticos do pirofosfato capazes de aderir à superfície óssea e inibir a reabsorção óssea pelos osteoclastos (não interage com a matriz óssea e apoptose). ADMINISTRADO EV > biodisponibilidade E > efeito terapêutico.

Hipercalcemia da Malignidade



Hipercalcemia da Malignidade



Hipercalemia da Malignidade

- **Bisfosfonato:**

- *Ácido zoledrônico*

- - Indicado em hipercalemia grave e naqueles pacientes que já vinham em uso para prevenção de fratura patológica;
- - Resposta em 2 a 4 dias;
- - Repetir em 2 – 4 semanas;

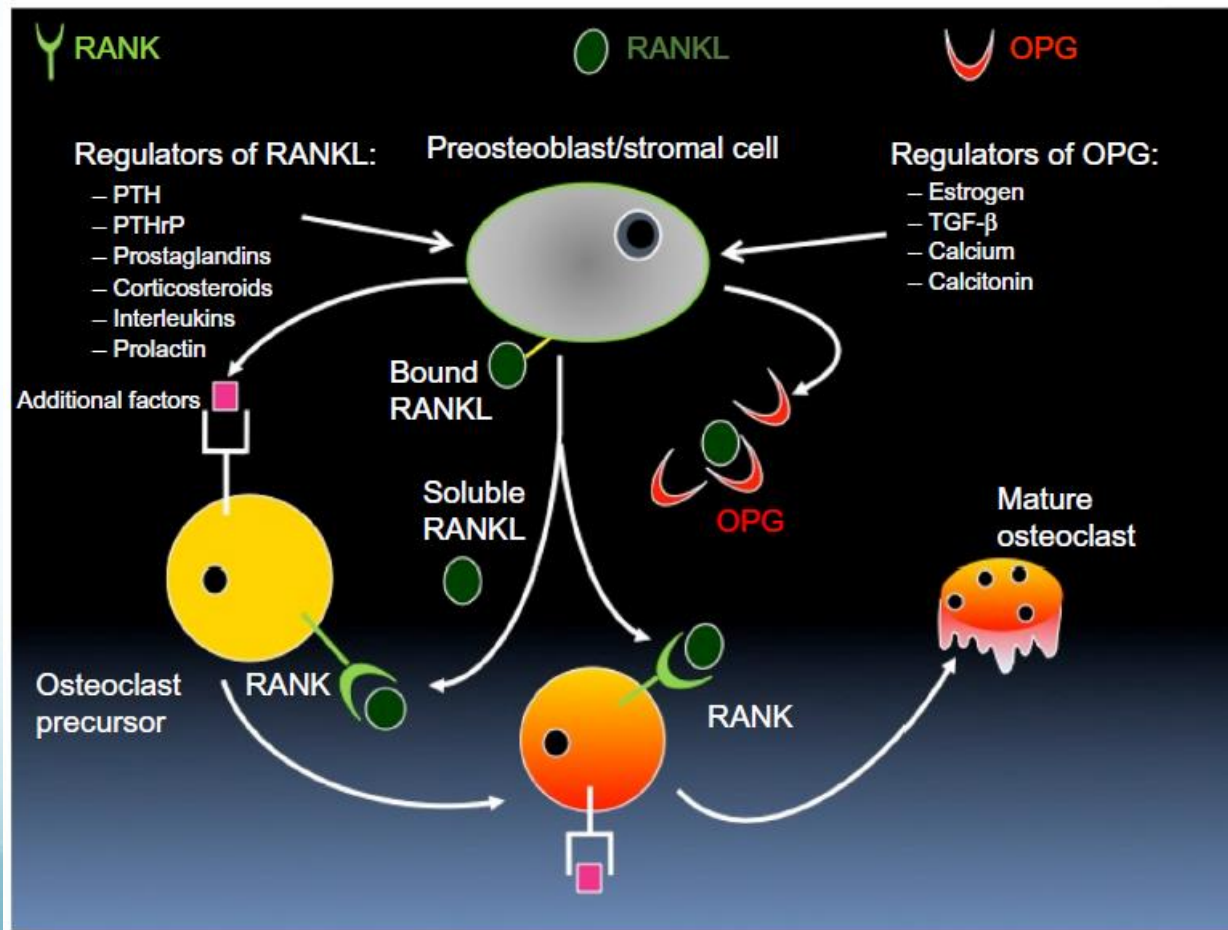
Clearance de creatinina (mL/min)	Dose recomendada (mg)
>60	4
50-60	3,5
40-49	3,3
30-39	3,0
<30	Não recomendado

Hipercalemia da Malignidade

- **Calcitonina** (ação contrária ao PTH, inibe reabsorção óssea e renal e intestinal de cálcio):
 - 4 U/ kg SC 12/12h
 - Resposta em 4- 6 h (resposta rápida)
 - Eficácia de 48h (efeito terapêutico reduzido pela taquifilaxia por *down regulation* do receptor)
- **Corticosteróides** (ativo quando secundário a produção de calcitriol – inibe a 1^ª hidroxilase extrarrenal)
 - Prednisona 40 a 60 mg/dia (*ou equivalente*)
reduzem a calcemina em 2 a 4 dias.
 - *Linfomas e mieloma*

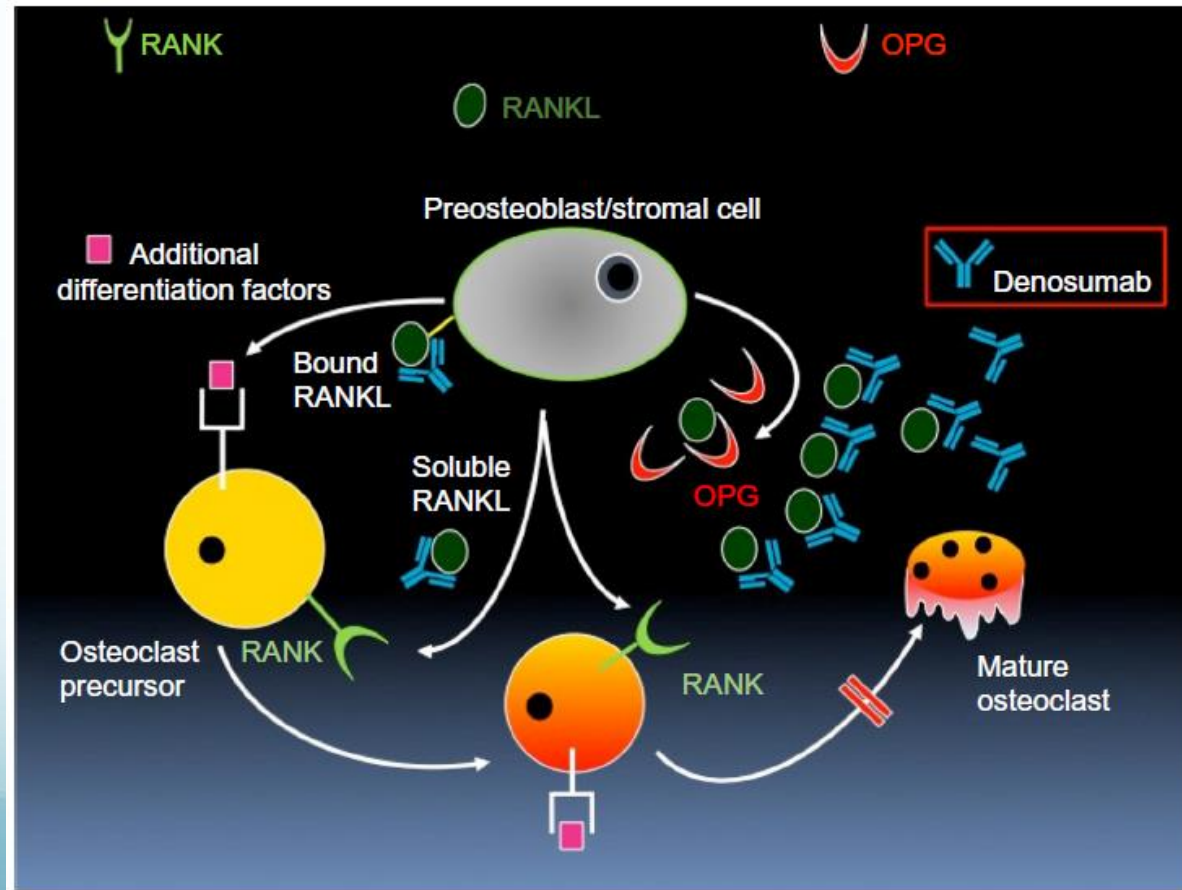
Hipercalcemia da Malignidade

RANKL is produced by cells of the osteoblast lineage and, following binding to its receptor (RANK), RANKL drives osteoclast development. The decoy receptor, OPG, binds to RANKL and prevents it from stimulating osteoclast cells. Numerous factors have been proposed to regulate the production of either RANKL or OPG to alter the balance of RANKL and OPG.



Hipercalcemia da Malignidade

DENOSUMABE = anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe a ligação do RANKL circulante com seu receptor transmembrana (RANK), impedindo a diferenciação e ativação dos osteoclastos, além de promover apoptose. Não tem depuração renal; resposta em 2 a 4 dias; para refratários ao zoledronato. .



Hipercalcemia da Malignidade

Agent	Typical dose	Mechanism of action	Modification based on underlying renal and liver disease	Onset of action	Common side effects
Normal saline	200-300 milliliters/hour, lower rate in patients with underlying cardiac and kidney disease	Volume repletion, increased renal calcium clearance	Consider lower rate in patients with underlying renal disease	Within hours of administration	Volume overload, non-anion gap metabolic acidosis
Calcitonin	4-8 international units/kg subcutaneously or intramuscularly	Inhibition of osteoclast activity and increase in renal calcium clearance	No dosage adjustment is needed	Within 4 h of administration. Tachyphylaxis develops after 48 h	Nausea, rhinitis, hypersensitivity reactions
Bisphosphonates	Zoledronic acid 4 mg administered IV over 15 min; pamidronate 60-90 mg administered IV over 2-24 h; ibandronate 2-6 mg administered IV over 1-2 h	Inhibition of osteoclast activity, osteoclast apoptosis and improved osteoblast survival	Zoledronic acid: Do not use in patients with creatinine >4.5 mg/dl (consider increasing the infusion duration in patients with kidney disease); no need for hepatic adjustment Pamidronate and ibandronate: Do not use if glomerular filtration rate is <30; no need for hepatic adjustment	Within 2-4 days after administration. Do not repeat administration earlier than 1 week after the previous IV infusion	Flu-like symptoms, bone aches, nephrotic syndrome, acute kidney injury, osteonecrosis of the jaw
Denosumab	120 mg subcutaneously	Impairs osteoclast activity	No need for renal and hepatic adjustment. Consider half dose for patients with renal disease to decrease the risk of hypocalcemia	Within 2-4 days after administration. Do not repeat administration earlier than 1 week after the previous dosing	Bone pain, nausea, diarrhea, shortness of breath, osteonecrosis of the jaw and possibly increase in the risk of infections after long-term use

