

Capítulo 7

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA HIPERCALCEMIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

AUTORES

HERNAN CARLOS SAMPAIO FILHO²
ÁLVARO ANTUNES CORREIA BOMFIM¹
ANTONIO CARLOS FRAGA DA SILVA SOBRINHO¹
GUILHERME FRAGA SANTOS¹
JOÃO PEDRO PEÇANHA ROCHA¹
SHARA GONÇALVES MARÇAL¹
SAMUEL ANTUNES CORREIA BOMFIM¹
LAURENA SHIRLEI FRAGA DOS REIS¹
LUCAS VIEIRA SILVA¹
MILTON RICARDO BRANDÃO¹
IGOR ARAÚJO SANTOS¹
MARIA EDUARDA PAES DE ASSIS¹

FILIAÇÃO

¹Discente - Medicina do Centro Universitário UniFG – Guanambi/BA

²Docente – Tutor do Centro Universitário UniFG – Guanambi/BA

Palavras-chave: Hipercalcemia; Diagnóstico; Investigação.

INTRODUÇÃO

O cálcio é um dos eletrólitos de maior relevância para o funcionamento adequado do organismo humano, estando envolvido nos mecanismos de contração muscular, condução nervosa, liberação de hormônios, coagulação sanguínea e processos metabólicos. Por esta razão, um desequilíbrio em seus níveis plasmáticos pode implicar em diversas consequências para saúde.

É importante ressaltar que este mineral pode ser encontrado em três formas no sangue: (1) ligado a proteínas plasmáticas – em especial à albumina (45%); (2) ligado a pequenos ânions (10%); (3) na forma ionizada ou livre (45%). A hipercalcemia, por sua vez, é caracterizada pela concentração total de cálcio $> 10,4$ mg/dL ou cálcio iônico plasmático $> 5,2$ mg/dL.

A etiologia da hipercalcemia envolve o hiperparatireoidismo, a malignidade, distúrbios relacionados à vitamina D, distúrbios da adrenal e uso de certas substâncias (lítio, tiazídicos, vitamina A). Destacam-se as duas primeiras causas, representando cerca de 90% de todos os casos. O hiperparatireoidismo primário acomete principalmente a população idosa e as mulheres, sendo um distúrbio endócrino relativamente comum. Por outro lado, a malignidade está associada a sintomas sistêmicos ou hipercalcemia de início rápido.

O quadro clínico da hipercalcemia é bastante variável. Embora a interferência na homeostase do cálcio impacte em diversos sistemas e funções orgânicas, podendo implicar em um quadro rico de sintomas gastro-intestinais, renais, neurológicos e neuromusculares; muitos pacientes são assintomáticos na forma leve da doença.

Dessa forma, o reconhecimento dos pacientes portadores desta condição muitas vezes é dificultado; uma vez não diagnosticada, o tratamento não é iniciado, contribuindo para o

agravamento do quadro e o surgimento de possíveis complicações.

Em vista disso, esta revisão de literatura tem como objetivo principal elucidar a abordagem diagnóstica correta da hipercalcemia, incluindo o diagnóstico diferencial com outras enfermidades, a fim de evitar falhas na avaliação e condução dos pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, que seguiu os seguintes passos: (1) identificação do problema; (2) busca literária, com delimitação de descritores, bases de dados e aplicação de critérios de elegibilidade; e (3) avaliação dos dados obtidos.

A pergunta-chave: “Qual a correta abordagem diagnóstica no paciente com hipercalcemia?” foi elaborada com base no acrônimo PICO (patients; intervention; control; outcome).

A busca de dados ocorreu entre fevereiro e março de 2022. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed e LILACS, sendo utilizados os seguintes critérios de inclusão: estudos do tipo revisão de literatura, revisão sistemática, meta-análise e ensaio clínico randomizado, nos idiomas inglês e português e entre os anos de 2012 e 2022. Os critérios de exclusão adotados foram: artigos duplicados, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Os descritores utilizados foram: “hypercalcemia” AND “diagnosis”. A partir desta busca foram encontrados 10.837 resultados. Após seleção dos critérios de inclusão esse número caiu para 559. Todos passaram pela leitura dos títulos, sendo selecionados apenas 16, afinal os demais fugiam do tema. Ao final, selecionamos 10 estudos após leitura dos resumos e, por fim, 7 estudos após leitura do texto completo.

RESULTADOS

A **Figura 7.1** mostra um diagrama com o processo de seleção, filtração e exclusão. Na primeira fase, 559 artigos foram encontrados. Na segunda fase (triagem), 17 artigos foram selecionados após leitura do título. Desses, 1 foi excluído por ser duplicado e os outros 16 submetidos à leitura do resumo. Após isso, apenas 10 artigos foram escolhidos para leitura do texto completo. Na terceira fase, elegibilidade, os artigos foram completamente analisados, o que resultou em uma inclusão de 7 artigos na quarta fase, que foram analisados qualitativamente para sintetizá-los nas seguintes categorias: ano de publicação, autores, desenho do estudo e principais conclusões, como será discutido adiante.

Os resultados dos artigos que contribuíram para a revisão serão apresentados a seguir, de forma descritiva e seguindo a ordem das referências.

Em primeiro lugar, avaliou-se a revisão de literatura publicada em 2019 pelos autores Asonitis *et al.*, que tem como base o Diagnóstico, Fisiopatologia e Manejo da Hipercalemia na Malignidade. Os resultados deste estudo apontam que a hipercalemia da malignidade é um achado comum em pacientes com cânceres em estágio avançado e geralmente apresenta-se com níveis de cálcio marcadamente elevados. O diagnóstico e o diagnóstico diferencial são feitos com base na história clínica do paciente e no exame clínico, bem como na medição dos mediadores de hipercalemia.

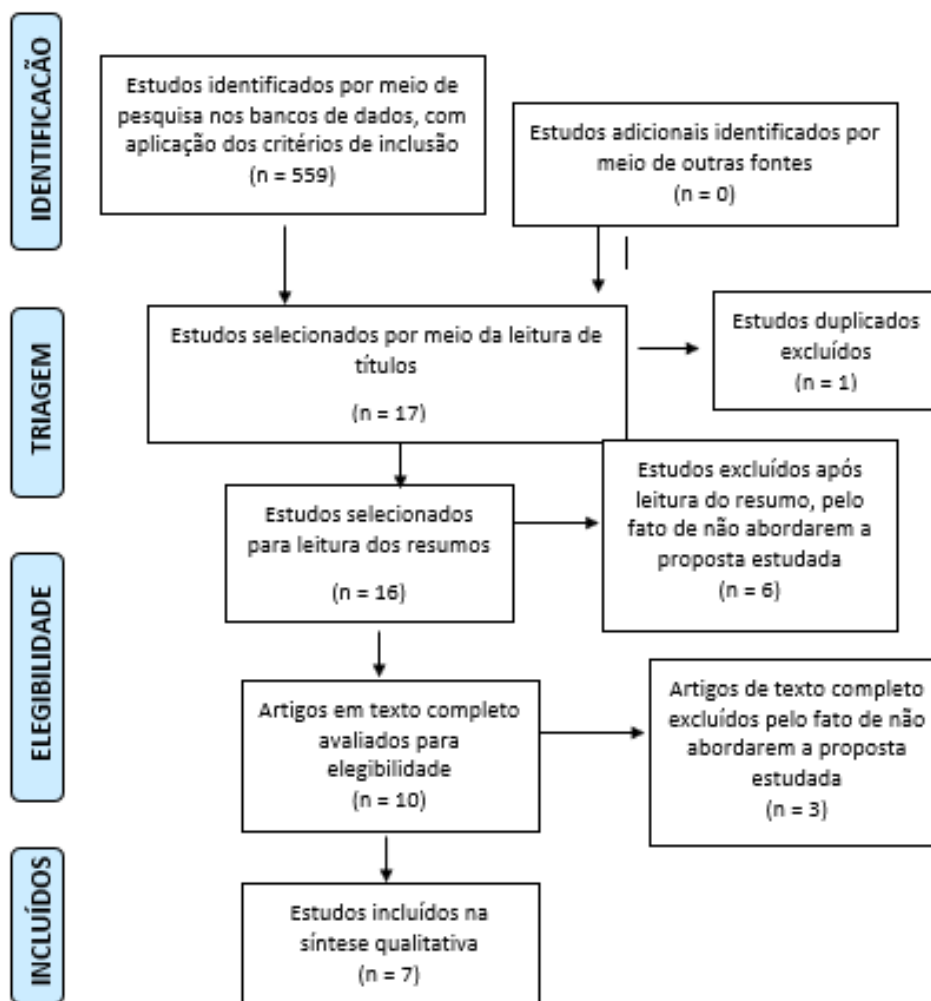
O segundo estudo avaliado corresponde a uma revisão de literatura, publicada no ano de

2013, por Bandeira *et al.*, o qual aborda o diagnóstico e manejo do hiperparatireoidismo primário. No que tange ao diagnóstico, o estudo corrobora com as práticas mais utilizadas. A principal marca bioquímica do HPTP (hiperparatireoidismo primário) é a hipercalemia, e o artigo em questão enfatiza a superioridade do cálcio ionizado em comparação ao cálcio total. O hiperparatireoidismo primário geralmente é detectado com medições rotineiras do PTH (paratormônio) sérico durante uma investigação de osteoporose, desde que as causas secundárias de um PTH sérico elevado sejam excluídas.

A terceira referência é uma revisão de literatura publicada em 2012 pelos autores Endres *et al.*, cujo título é: Investigação da hipercalemia. Os resultados deste estudo apontam que o cálcio ionizado é mais sensível e específico do que o total ou cálcio corrigido para o diagnóstico de hipercalemia. O PTH intacto é o exame mais importante no diagnóstico diferencial de hipercalemia. O diagnóstico diferencial pode ser melhorado significativamente: aumentando a disponibilidade e utilização de cálcio ionizado, pois o cálcio total e o cálcio corrigido são muitas vezes imprecisos.

O estudo publicado por Khan *et al.*, em 2016, se trata de uma revisão de literatura. Os resultados demonstraram que a combinação de hipercalemia e um nível de paratormônio (PTH) elevado ou inapropriadamente normal torna HPTP o diagnóstico mais provável. Se o cálcio sérico corrigido é normal e o PTH está elevado, o cálcio ionizado deve ser medido, pois o HPTP pode se apresentar com um cálcio ionizado elevado apesar de um cálcio sérico normal ajustado pela albumina.

Figura 7.1 Diagrama das etapas de seleção da revisão



O quinto estudo é uma revisão de literatura publicada em 2019 pela autora Laura Masi, tem como título: Hiperparatireoidismo primário. Os resultados demonstrados foram que o HPTP é mais comumente atrelado a um único adenoma benigno da paratireoide (80%) e com doença multiglandular observada em aproximadamente 15 a 20% dos pacientes. Além disso, o estudo aborda que a apresentação clínica assintomática é mais comum em países onde a triagem bioquímica é rotineira. Por outro lado, o envolvimento de órgãos-alvo na apresentação domina o cenário clínico do HPTP em outros países, como China e Índia, onde a triagem bioquímica não é prática rotineira.

O sexto estudo se trata de uma revisão clínica publicada em 2015 pelos autores Salvatore Minisola, Jessica Pepe, Sara Piemonte e Cristiana Cipriani com o título de Diagnóstico e tratamento da hipercalcemia. Os resultados publicados evidenciam que a avaliação deve incluir primeiro a confirmação de hipercalcemia, mensurando os níveis séricos de cálcio e corrigindo para albumina ou medindo o cálcio ionizado sérico onde estiver disponível. Testes hormonais devem ser usados, pois apresentam desempenho semelhante e melhor do que os ensaios de primeira geração com sensibilidade no diagnóstico de hiperparatireoidismo primário variando de 88% a 97%.

O último artigo corresponde a uma revisão de literatura publicada em 2018 pelos autores: Zagzag *et al.*, tem como tema central a Hipercalcemia e Câncer: Diagnóstico Diferencial e Tratamento. Os resultados publicados neste estudo afirmam que a hipercalcemia no paciente com câncer pode ser causada por condições benignas ou por hipercalcemia relacionada a malignidade (HCM). A medição do PTH sérico é fundamental para o diagnóstico, bem como a dosagem do PTH-rP (proteína relacionada ao paratormônio), que pode ser dosado para avaliar a hipercalcemia relacionada ao câncer.

DISCUSSÃO

O distúrbio de hipercalcemia corresponde a um achado clínico bastante comum, mas por apresentar-se clinicamente de forma assintomática, o seu sub-diagnóstico é cada vez mais frequente.

As causas da hipercalcemia podem ser diversas, entretanto, o Hiperparatireoidismo Primário (HPTP) e a Malignidade correspondem a quase 90% de todos os casos.

Dentre os mecanismos responsáveis pelo aumento da concentração sanguínea de cálcio, três fatores serão os principais responsáveis por esse distúrbio. A ação do hormônio PTH que se encontra elevado em pacientes com HPTP vai agir de duas maneiras: (1) responsável pelo aumento da reabsorção óssea liberando assim uma maior quantidade de cálcio na corrente sanguínea, (2) atuando também a nível renal acelerando a conversão de 25-hidroxivitamina D em 1,25-dihidroxicolecalciferol, o calcitriol, que consequentemente aumentará a absorção de cálcio no intestino. Dessa forma, vale ressaltar

que a forma ativa da vitamina D é responsável por uma maior absorção de cálcio, e assim sendo, o aumento desta também configura como um dos mecanismos causadores da hipercalcemia. Além disso, tumores malignos que evoluem para metástases ósseas são responsáveis por uma grande degradação óssea, mecanismo pelo qual libera uma grande quantidade de cálcio na corrente sanguínea acarretando assim o quadro de hipercalcemia.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes diagnosticados com hipercalcemia são assintomáticos ou oligossintomáticos, especialmente os que possuem HPTP. Entretanto, em casos mais graves o nível de cálcio sérico elevado gera sintomas.

É apresentado na **Tabela 7.1** os principais sintomas referentes a síndrome hipercalcêmica. Pacientes com patologias de base que cursam com hipercalcemia, como as neoplasias malignas, poderão apresentar, além destas, outras manifestações clínicas.

Métodos Diagnósticos

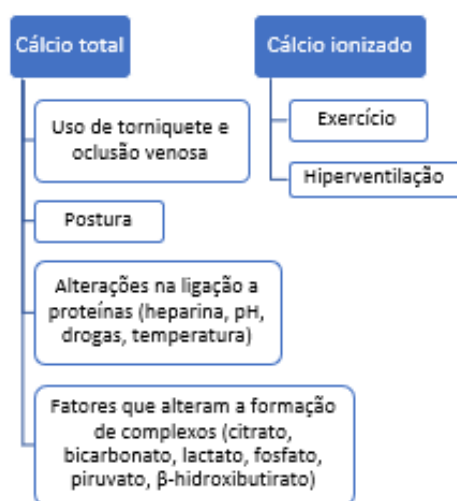
O cálcio total, método mais utilizado na prática para o diagnóstico de hipercalcemia, é formado por: 50% de cálcio ionizado (livre), 40% ligado a proteínas (em sua grande maioria à albumina) e 10% complexado. Entretanto a utilização dessa medida é motivo de muitas críticas devido a sua baixa sensibilidade e especificidade em relação ao cálcio ionizado. A principal problemática envolvendo a medição do cálcio total acontece pois o mesmo pode sofrer interferência de diversos fatores como a hemoconcentração e a hemodiluição.

Tabela 7.1 Principais manifestações clínicas da hipercalcemia

Sistema nervoso central	Fraqueza muscular generalizada (predominantemente proximal), fadiga, cefaleia, irritabilidade, déficit de concentração, insônia, depressão.
Neuromusculares	Parestesias, câibras, diminuição de reflexos tendinosos profundos.
Cardiovasculares	HAS, taquiarritmias ou bradiarritmias, alterações eletrocardiográficas.
Gastrointestinais	Anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, perda de peso, constipação.
Renais	Nefrolitíase (cálculos de oxalato e fosfato de cálcio), diabetes insipidus nefrogênico.
Pele e mucosas	Prurido, calcinose cutânea/subcutânea.
Hematológicas	Anemia (fibrose da medula óssea), aumento de VHS.

Com isso, apesar de existirem formulas para correção do cálcio total nesses casos, a maioria está ligada somente a concentração de albumina, não levando em consideração outras proteínas plasmáticas e complexos que se ligam ao cálcio. Dessa forma, o cálcio ionizado apesar de ainda pouco utilizado, oferece um resultado mais fidedigno da hipercalcemia quando feito de forma correta. Na **Tabela 7.2** são evidenciados fatores que interferem na medição e interpretação in vivo do cálcio.

Tabela 7.2 Fatores pré-analíticos que interferem na medição do cálcio



Entretanto, tendo em vista a maior utilização do cálcio total na prática clínica, o diagnóstico do distúrbio de hipercalcemia foi dividido em 3 grupos:

Hipercalcemia leve: corresponde a valores entre 0,25 mmol/L – 3 mmol/L acima dos valores de normalidade.

Hipercalcemia moderada: 3,0 – 3,5 mmol/L acima dos valores de normalidade.

Hipercalcemia grave: Cálcio > 3,5 mmol/L em relação ao valor de normalidade.

Com base nesses dados, a formulação do tratamento se constrói a partir da investigação da causa base desse distúrbio.

Diagnóstico Diferencial

Após a realização do diagnóstico de hipercalcemia o principal objetivo posteriormente passa a ser na identificação se o distúrbio é causado por hiperparatireoidismo ou por uma causa não paratireoidiana. Sendo assim, o principal exame utilizado é a dosagem do PTH, em que resultado elevado é indicativo de HPTP e valores normais ou baixos são indicativos de hipercalcemia não paratireóideia.

Com resultado da dosagem PTH normal ou baixo, o examinador passará então a avaliar outras causas responsáveis pela hipercalcemia.

Sendo assim, a dosagem de Vitamina D aparece como um diagnóstico diferencial e deve ser investigada, pois pacientes em tratamento de osteoporose, hipoparatiroidismo ou síndromes de má absorção em utilização de 25-OH vitamina D podem ser mais propensos à intoxicação por Vitamina D, o que gera consequentemente uma maior absorção do cálcio e hipercalcemia.

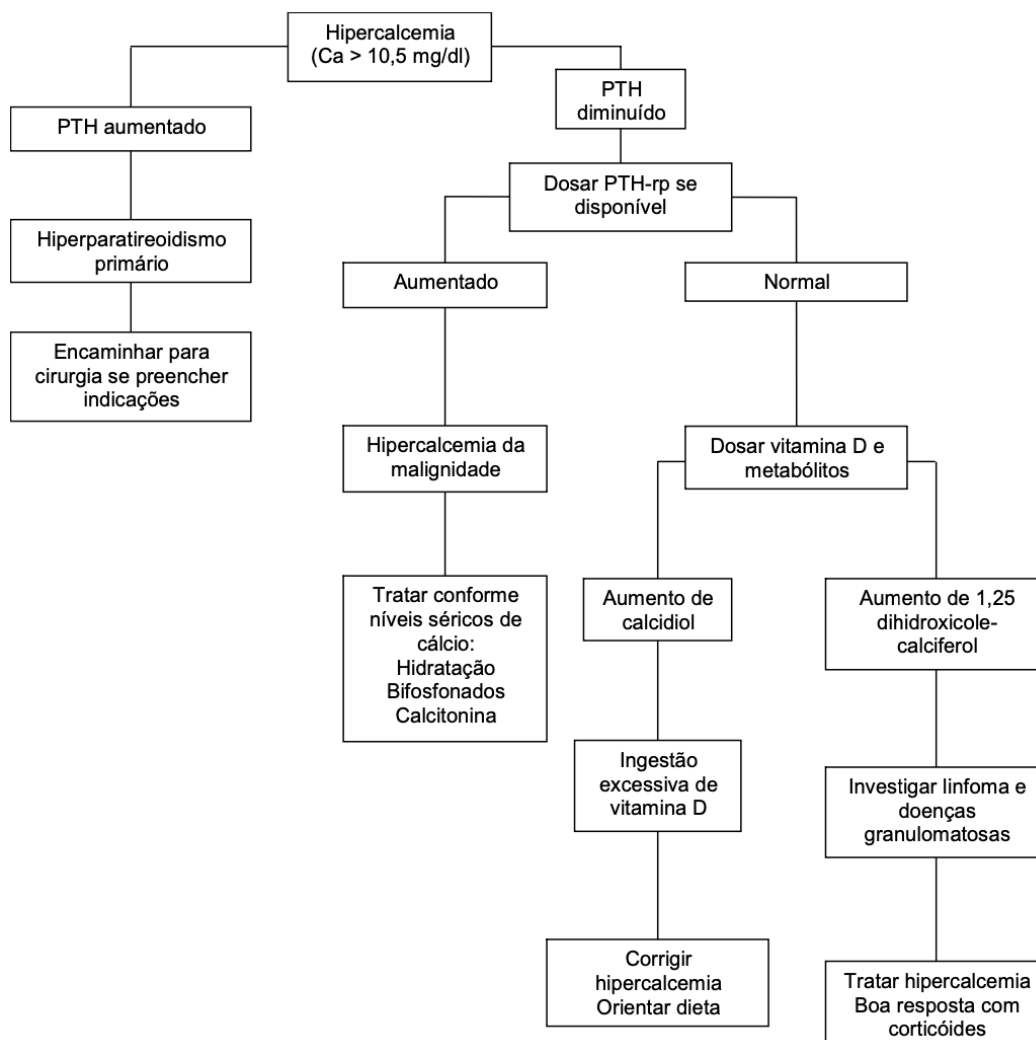
Apesar de não ser muito comum, pois nor-

malmente casos de hipercalcemia oriundos de metástases ósseas apresentam-se clinicamente de maneira mais acentuada, a dosagem de PTH-rp (substância liberada por tecidos neoplásicos) também pode ser utilizada em casos de suspeita diagnóstica.

A partir disso, a abordagem da hipercalcemia pode ser formulada seguindo o fluxograma mostrado na **Figura 7.2**.

Figura 7.2 Fluxograma abordagem da Hipercalcemia

HIPERCALCEMIA



CONCLUSÃO

Fica explícito então que um algoritmo diagnóstico fundamentado nas principais etiologias da Hipercalcemia facilita o reconhecimento deste e torna menos provável que erros sejam cometidos durante o processo. A partir da comprovação do aumento do cálcio sérico, novas provas laboratoriais passam a ser necessárias como forma de documentação da causa do distúrbio. Inicialmente com a dosagem do PTH e, posteriormente, com a investigação de causas menos comuns (dosagem da vitamina D, dosagem do PTH-rp e busca de outras patologias).

Tendo em vista o possível fator causal para sub-diagnósticos de Hipercalcemia, a utilização do cálcio iônico em detrimento do cálcio total faz-se necessário como forma de aumentar a sensibilidade para rastreamento de pacientes portadores deste distúrbio. As possíveis influências pré-analíticas limitam o uso do cálcio total como exame de rastreamento, haja vista o fato de que hemodiluição e hemoconcentração são variações hematológicas invariavelmente presentes na prática hospitalar. Novos estudos se fazem necessários para validação das formas de correção disponíveis atualmente, assim como, para comprovar a correlação entre estes valores com a dosagem de cálcio iônico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASONITIS N. *et al.* Diagnosis, Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature. *Horm Metab Res.* 2019 Dec; 51(12):770-778. doi: 10.1055/a-1049-0647. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826272.

BANDEIRA F. *et. al.* Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism – a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 Aug;57(6):406-24. doi: 10.1590/s0004-27302013000600002. PMID: 24030180.

ENDRES D.B. *et.al.* Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem.* 2012 Aug;45(12):954-63. doi: 0.1016/j.clinbiochem.2012.04.025. Epub 2012 May 5. PMID: 22569596.

KHAN A. A. *et.al.* Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017 Jan;28(1):1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27613721; PMCID: PMC5206263.

MASI L. Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:1-12. doi: 10.1159/000491034. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30641515.

MINISOLA S. *et.al.* The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ.* 2015 Jun 2;350:h2723. doi: 10.1136/bmj.h2723. PMID:26037642.

ZAGZAG J. *et.al.* Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018 Sep;68(5):377-386. doi: 10.3322/caac.21489. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30240520.