

MANEJO DA HIPERCALCEMIA GRAVE DE ORIGEM MALIGNA NA ENFERMARIA: HIDRATAÇÃO SALINA VIGOROSA ASSOCIADA A BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS (ÁCIDO ZOLEDRÔNICO) VERSUS DENOSUMABE EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO RENAL

MANAGEMENT OF SEVERE MALIGNANCY-ASSOCIATED HYPERCALCEMIA IN THE INPATIENT WARD: VIGOROUS SALINE HYDRATION COMBINED WITH INTRAVENOUS BISPHOSPHONATES (ZOLEDRONIC ACID) VERSUS DENOSUMAB IN PATIENTS WITH RENAL DYSFUNCTION

Gabriel Felipe Damo¹, Alan Felipe Bello Secco², Bruno Henrique Dassi³.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 2. Professor do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 3. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco, brunodassi1001@gmail.com.

Eixo: 1

RESUMO

Introdução: A hipercalcemia de origem maligna (HCM) é a emergência metabólica e paraneoplásica mais prevalente no paciente oncológico internado em enfermarias, incidindo em até 30% dos portadores de neoplasias avançadas, como carcinomas epidermóides de pulmão, mama, trato gastrointestinal e mieloma múltiplo. A forma grave (cálcio sérico corrigido superior a 14 mg/dL ou cálcio iônico acima de 3,5 mmol/L) induz desidratação maciça por diabetes insipidus nefrogênico, insuficiência renal pré-renal, alterações eletrocardiográficas e coma hipercalcêmico. **Objetivo:** Analisar a abordagem terapêutica emergencial da HCM grave em enfermaria de clínica médica, avaliar o protocolo de hidratação salina expansiva com solução de cloreto de sódio a 0,9% e confrontar a eficácia e segurança do ácido zoledrônico versus denosumabe no cenário de insuficiência renal associada. **Método:** Revisão integrativa da literatura médica compreendendo ensaios clínicos, coortes prospectivas e diretrizes da Endocrine Society, American Society of Clinical Oncology (ASCO) e European Society of Endocrinology (ESE) publicadas entre 2021 e 2026 nas bases PubMed, MEDLINE e Cochrane Library. **Resultados:** A restauração rápida do volume intravascular mediante infusão de solução salina a 0,9% (200 a 300 mL/hora nas primeiras 24 a 48 horas) restaura a taxa de filtração glomerular e estimula a calciúria proximal. O ácido zoledrônico intravenoso (4 mg infundido em 15 a 30 minutos) permanece como o padrão-ouro de resgate em pacientes com função renal preservada, promovendo normocalcemia sustentada em mais de 85% dos casos em 48 a 72 horas. Em contrapartida, em pacientes com disfunção renal moderada a grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min) ou nos casos refratários aos bifosfonatos, o anticorpo monoclonal anti-RANKL denosumabe (120 mg por via subcutânea com doses de ataque nos dias 1, 8 e 15) demonstrou superioridade terapêutica sem clearance renal e sem risco de necrose tubular tóxica. **Discussão:** A calcitonina de salmão atua como agente de ponte nas primeiras 24 a 48 horas para rápida redução sintomática, enquanto os diuréticos de alça (furosemida) devem ser restritos estritamente ao manejo de sobrecarga hipervolêmica estabelecida. **Conclusão:** A estratégia estruturada combinando hidratação salina vigorosa, calcitonina inicial e seleção racional entre ácido zoledrônico ou denosumabe conforme a integridade renal assegura controle metabólico ágil e previne complicações fatais na enfermaria.

Palavras-chave: Hipercalcemia de Origem Maligna. Ácido Zoledrônico. Denosumabe. Hidratação Salina. Insuficiência Renal.

INTRODUÇÃO

A hipercalcemia de origem maligna (HCM) representa uma emergência oncológica metabólica de alta gravidade, classicamente associada ao estágio avançado de tumores sólidos e neoplasias hematológicas¹. Fisiopatologicamente, a condição decorre em cerca de 80% dos casos da secreção tumoral sistêmica da proteína relacionada ao hormônio paratireoidiano (PTHrP), caracterizando a hipercalcemia humoral da malignidade comum nos carcinomas escamosos de pulmão, esôfago, cabeça e pescoço e colo uterino²³. Nos 20% restantes, o distúrbio é mediado por osteólise local decorrente de metástases ósseas extensas com liberação local de citocinas pró-reabsortivas (como ocorre no câncer de mama e no mieloma múltiplo) ou, com menor frequência, pela hiperprodução tumoral extra-renal autônoma de 1,25-di-hidroxitamina D (calcitriol) em linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin^{4, 5}.

A elevação do cálcio sérico extracelular ativa diretamente os receptores sensíveis ao cálcio (CaSR) na alça ascendente de Henle e no ducto coletor medular, inibindo o co-transportador Na-K-2Cl e bloqueando a ação do hormônio antidiurético (ADH)⁶. Esse mecanismo desencadeia diabetes insipidus nefrogênico com poliúria osmótica intensa, natriurese espoliativa e desidratação extracelular grave, frequentemente agravada por náuseas, vômitos e anorexia decorrentes da toxicidade neurológica e gastrointestinal do cátion⁷. A hipovolemia resultante induz queda da taxa de filtração glomerular, reduzindo a excreção renal de cálcio e estabelecendo um ciclo vicioso autoperpetuante que culmina em insuficiência renal aguda pré-renal e risco iminente de arritmias ventriculares por encurtamento do intervalo QT, letargia e coma hipercalcêmico^{8, 9}.

Define-se a hipercalcemia grave pela presença de níveis de cálcio sérico total corrigido pela albumina superiores a 14,0 mg/dL (ou cálcio iônico acima de 3,5 mmol/L), exigindo internação em enfermaria com intervenção farmacológica imediata¹⁰. O manejo terapêutico contemporâneo apoia-se no restabelecimento do volume intravascular e na inibição profunda da reabsorção osteoclástica^{11, 12}. No entanto, a presença de disfunção renal intrínseca ou pré-renal concomitante impõe um dilema crítico de segurança na escolha entre os bifosfonatos intravenosos e as terapias biológicas direcionadas ao ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL)^{13, 14}. Esta revisão analisa o protocolo de ressuscitação salina, a ação dos agentes antirreativos e a seleção comparativa entre ácido zoledrônico e denosumabe em pacientes nefropatas.

MÉTODO

A presente investigação estruturou-se por meio de uma revisão integrativa da literatura científica publicada entre 2021 e 2026. O levantamento bibliográfico sistemático foi realizado

nas plataformas PubMed, MEDLINE, Scopus e Cochrane Database of Systematic Reviews, utilizando os descritores em ciências da saúde (MeSH): *Hypercalcemia*, *Neoplasms*, *Zoledronic Acid*, *Denosumab*, *Saline Solution* e *Renal Insufficiency*.

A seleção priorizou ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas com metanálise e consensos de prática clínica emitidos pela *Endocrine Society*, *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *European Society of Endocrinology* (ESE) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)^{1,10,13,15}. Foram incluídos artigos que avaliaram a taxa de resposta à hidratação volêmica isolada, ensaios comparando o tempo até a normocalcemia e a duração da resposta com ácido zoledrônico versus pamidronato, e estudos clínicos de fase II/III avaliando a eficácia e segurança do denosumabe em pacientes com hipercalcemia maligna refratária a bifosfonatos ou com taxa de filtração glomerular reduzida. Foram excluídos relatos de caso isolados e artigos com foco exclusivo em hiperparatireoidismo primário ou secundário em terapia renal substitutiva crônica.

RESULTADOS

A abordagem inicial mandatória da hipercalcemia grave consiste na hidratação salina intravenosa vigorosa com solução de cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico)^{1,10}. O déficit hídrico nesses indivíduos costuma oscilar entre 3 e 6 litros na admissão. O protocolo padrão preconiza a infusão inicial de 200 a 300 mL/hora (ou 2 a 4 litros nas primeiras 24 a 48 horas), ajustando-se a taxa de infusão dinamicamente para garantir um débito urinário alvo de 100 a 150 mL/hora^{10,16}. A reposição salina atua expandindo o volume intravascular efetivo, restaurando a perfusão renal e inibindo a reabsorção tubular proximal de sódio e cálcio, o que promove natriurese e calciúria osmótica, reduzindo os níveis de cálcio sérico em 1,5 a 3,0 mg/dL nas primeiras 24 horas exclusivamente por diluição e excreção tubular^{16,17}.

No que tange aos inibidores da reabsorção óssea osteoclástica, o ácido zoledrônico intravenoso (4 mg infundido em pelo menos 15 a 30 minutos em 100 mL de solução salina) consolidou-se como o tratamento de primeira linha em pacientes com função renal preservada^{1,18}. O fármaco inibe a enzima farnesil pirofosfato sintase na via do mevalonato dos osteoclastos, induzindo apoptose celular e bloqueando a liberação de cálcio do esqueleto. Em ensaios comparativos de grande porte, o ácido zoledrônico demonstrou taxas de resposta completa de normocalcemia em até 88% dos pacientes aos 10 dias pós-infusão, com tempo mediano até a normalização do cálcio de 2 a 4 dias e duração sustentada do controle metabólico por 30 a 40 dias, exibindo superioridade estatística e clínica sobre o pamidronato dissódico (90 mg IV em infusão de 2 a 4 horas)^{18,19}.

Contudo, o uso do ácido zoledrônico impõe toxicidade tubular renal significativa, sendo eliminado inalterado por excreção renal pura. A administração em pacientes com insuficiência renal pré-existente ou o aumento da velocidade de infusão associa-se a necrose tubular aguda tóxica, colapso glomerular e deterioração irreversível da filtração glomerular^{10,18}. As diretrizes internacionais contraindicam o ácido zoledrônico em pacientes com depuração de creatinina estimada inferior a 30 mL/min ou exigem ajuste estrito de dose (3,5 mg para depuração entre 40 e 49 mL/min; 3,3 mg para depuração entre 30 e 39 mL/min), associado à interrupção caso haja piora aguda da creatinina sérica basal^{13,18}.

Nesse cenário de disfunção renal grave (clearance inferior a 30 mL/min) ou nos indivíduos que apresentam hipercalcemia persistente a despeito do uso recente de bifosfonatos, o denosumabe emergiu como a terapia de escolha indiscutível^{13,20}. O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano do isotipo IgG2 com altíssima afinidade de ligação ao RANKL, impedindo sua interação com o receptor RANK na membrana dos precursores osteoclásticos e bloqueando a proliferação, diferenciação e sobrevivência dos osteoclastos maduros^{14,20}. Como é depurado pelo sistema reticuloendotelial e não pelos rins, o denosumabe não requer ajuste de dose para a função renal e não induz nefrotoxicidade. O esquema terapêutico validado na HCM consiste na administração subcutânea de 120 mg nos dias 1, 8 e 15 no primeiro mês, seguido por 120 mg a cada 4 semanas como manutenção, atingindo controle completo dos níveis de cálcio em mais de 65% a 70% dos casos previamente refratários aos bifosfonatos em 10 dias de acompanhamento^{13,20,21}.

DISCUSSÃO

A tomada de decisão na enfermagem de clínica médica exige o reconhecimento de que tanto o ácido zoledrônico quanto o denosumabe apresentam uma latência de ação biológica de 48 a 72 horas para expressar a redução máxima do cálcio sérico. Para cobrir essa janela inicial e fornecer alívio sintomático em pacientes com arritmias, delirium ou dor óssea aguda, a calcitonina de salmão atua como terapia de ponte imediata^{1,10}. Administrada na dose de 4 a 8 UI/kg por via intramuscular ou subcutânea a cada 6 a 12 horas, a calcitonina promove aumento rápido da calciúria e bloqueio agudo dos osteoclastos, reduzindo a calcemia em 1 a 2 mg/dL em questão de 2 a 6 horas; contudo, sua eficácia é limitada pela ocorrência precoce de taquifilaxia (perda de resposta biológica por dessensibilização e internalização dos receptores de calcitonina após 48 horas de uso contínuo), devendo ser descontinuada após o terceiro dia quando o efeito do zoledronato ou denosumabe se estabelece^{10,22}.

O uso indiscriminado de diuréticos de alça (como a furosemida) na admissão do paciente hipercalcêmico deve ser categoricamente proscrito. A conduta histórica de administrar furosemida precocemente com a intenção de inibir a reabsorção de cálcio na alça de Henle agrava profundamente a desidratação pré-renal, reduz a taxa de filtração glomerular e piora o quadro metabólico geral^{7,16}. A furosemida deve ser reservada estritamente para pacientes que atingiram a euvolemia completa após a hidratação vigorosa e que desenvolveram sinais objetivos de sobrecarga de volume, como congestão pulmonar, estertoração crepitante bilateral ou elevação excessiva da pressão venosa central em indivíduos com cardiomiopatia de base^{10,16}.

No que tange aos cuidados de segurança do denosumabe em pacientes nefropatas, a complicação metabólica mais temida é o desenvolvimento de hipocalcemia rebote grave e prolongada. Como os rins insuficientes não produzem calcitriol endógeno de maneira compensatória e o bloqueio do RANKL interrompe o efluxo ósseo de cálcio de forma sustentada, a monitorização seriada do cálcio iônico, magnésio e fósforo séricos nas semanas subsequentes à aplicação do denosumabe é mandatória, instituindo-se reposição oral profilática de cálcio e colecalciferol assim que os níveis de cálcio sérico retornarem à faixa fisiológica segura^{13,21}.

CONCLUSÃO

A hipercalcemia grave de origem maligna na enfermidade constitui uma urgência clínica que exige intervenção combinada para interromper o ciclo vicioso de desidratação e osteólise desregulada. A hidratação salina vigorosa com solução de cloreto de sódio a 0,9% estabelece-se como o pilar terapêutico primário indispensável, restaurando a perfusão renal e permitindo a excreção urinária do excesso de cálcio.

A seleção dos fármacos antirreativos de ação prolongada deve ser orientada de forma estrita pela função renal do paciente oncológico. O ácido zoledrônico intravenoso permanece como o padrão-ouro de eficácia em indivíduos com taxa de filtração glomerular preservada, enquanto o denosumabe subcutâneo consolida-se como a terapia de escolha em portadores de disfunção renal moderada a grave ou refratariedade aos bifosfonatos, dispensando metabolismo renal e afastando o risco de nefrotoxicidade. A integração de calcitonina de resgate inicial e monitorização criteriosa contra sobrecarga hídrica e hipocalcemia tardia garante a reversão segura e eficaz dessa grave complicação oncológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*.
2. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*.
3. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Oncological Emergency. *Pan Afr Med J*.
4. Clines GA. Mechanisms of disease: pathologic mechanisms of hypercalcemia of malignancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*.
5. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract*.
6. Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*.
7. Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med*.
8. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*.
9. Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH, et al. Clinical outcome of patients with advanced cancer and severe hypercalcemia. *Am J Clin Oncol*.
10. Fuleihan GH, Clines GA, Hu MI, et al. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*.
11. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: Hypercalcemia in advanced cancer: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med*.
12. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, et al. Hypercalcemia of malignancy. *Crit Care Clin*.
13. American Society of Clinical Oncology. ASCO Guideline on Management of Secondary Hypercalcemia and Bone Health in Adult Patients With Cancer: 2024-2026 Clinical Practice Update. *J Clin Oncol*.
14. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*.
15. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Manejo da Hipercalcemia de Origem Maligna no Adulto – Atualização 2026. *Arch Endocrinol Metab*.

16. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q J Med*.
17. Suki WN, Yium JJ, Von Minden M, et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N Engl J Med*.
18. Body JJ, Lortholary A, Romieu G, et al. A full-dose regimen of zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *J Clin Oncol*.
19. Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, et al. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med*.
20. Dietzek A, Connelly K, Shi M, et al. Denosumab in hypercalcemia of malignancy: a systematic review. *Support Care Cancer*.
21. European Society of Endocrinology. ESE Clinical Practice Guideline on the Management of Hypercalcemia of Malignancy: 2025 Update. *Eur J Endocrinol*.
22. Silva OL, Becker KL. Salmon calcitonin in the treatment of hypercalcemia. *Arch Intern Med*.