

Maria Lucia F. de Farias

RESUMO

A hipercalcemia associada à malignidade é descrita em 20 a 30% dos pacientes com câncer em alguma etapa da doença, e significa mau prognóstico. Os sintomas relacionados ao sistema nervoso central predominam, tais como progressivo declínio da capacidade cognitiva, estupor e coma. As alterações na função renal (incapacidade de concentrar a urina acarretando poliúria) e no trato gastrointestinal (anorexia, náuseas e vômitos) corroboram para a desidratação e agravam a hipercalcemia. A hipercalcemia causada pelo câncer é comumente classificada em: 1) hipercalcemia osteolítica local, decorrente da intensa reabsorção óssea osteoclástica nas áreas em torno das células malignas na medula óssea; 2) hipercalcemia humoral maligna, causada pela secreção do peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP) pela neoplasia maligna; 3) hiperparatireoidismo ectópico; 4) produção de 1,25 (OH)₂ D pelo tumor. O controle adequado da hipercalcemia é necessário para dar tempo de o paciente responder ao tratamento antineoplásico. A expansão de volume com solução salina corrige a desidratação, melhora a filtração glomerular e aumenta a excreção urinária de cálcio, que pode ser ampliada por diuréticos de alça. Os bisfosfonatos intravenosos são os medicamentos mais eficientes em controlar a hipercalcemia, uma vez que bloqueiam a osteólise osteoclástica e também possuem efeito anti-tumoral, diminuindo as metástases ósseas. Novas alternativas de tratamento das manifestações ósseas das malignidades são os anticorpos anti-PTHrP, anticorpos anti-RANKL e a osteoprotegerina, além de inibidores de proteossomo no caso do mieloma múltiplo. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:816-824)**

Descritores: Hipercalcemia; Câncer; PTHrP; Metástases; Bisfosfonatos

*Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do
Rio de Janeiro, RJ.*

ABSTRACT

Hypercalcemia of Malignancy: Clinical Features, Diagnosis and Treatment.

Hypercalcemia associated with malignancies is reported in up to 20 to 30% of patients with cancer during the course of the disease, and points to a poor prognosis. Symptoms related to the central nervous system, as progressive mental impairment, stupor and coma, predominate. Alterations in kidney function (water-concentrating defect leading to polyuria) and gastrointestinal tract (anorexia, nausea, vomiting) corroborate to dehydration and a further increase in serum calcium. Cancer-induced hypercalcemia may be classified as: 1) local osteolytic hypercalcemia (LOH), due to marked increase in osteoclastic bone resorption in areas surrounding the malignant cells within the marrow space; 2) humoral hypercalcemia of malignancy, caused by the secretion of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) by the malignant tumor; 3) ectopic hyperparathyroidism; 4) 1,25(OH)₂ D-secreting tumors. Adequate control of hypercalcemia is necessary to give the patient time to respond to anti-cancer therapy. Volume expansion with saline will correct dehydration, improve glomerular filtration and increase urinary

*Recebido em 27/06/05
Revisado em 08/07/05
Aceito em 15/07/05*

calcium excretion, which may be further stimulated by loop diuretics. Intravenous bisphosphonates are the most effective agents to control hypercalcemia, as they block osteoclastic osteolysis and also have antitumoral effects, decreasing bone metastases. New approaches to control the skeletal manifestations of malignancies are anti-PTHrP and anti-RANKL antibodies, osteoprotegerin, and also proteasome inhibitors in the case of multiple myeloma. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:816-824)

Keywords: Hypercalcemia; Cancer; PTHrP; Metastases; Bisphosphonates

A HIPERCALCEMIA ASSOCIADA À MALIGNIDADE é bastante freqüente, estimando-se que 20 a 30% dos pacientes com câncer apresentará esta complicação em algum momento ao longo da evolução da doença, mais freqüentemente na fase terminal. Esta incidência pode estar caindo devido ao amplo uso de bisfosfonatos no mieloma múltiplo e no câncer de mama, mas não há dados definidos. Considerando que o quadro pode evoluir para falência renal, coma e morte, é fundamental reconhecer a hipercalcemia, conhecer sua fisiopatologia e instituir tratamento. Uma abordagem concisa e atual do tema consta de recente artigo de revisão, que recomendamos (1).

A hipercalcemia associada às malignidades pode ser classificada em: hipercalcemia osteolítica local (HOL); hipercalcemia humoral maligna (HHM); hiperparatireoidismo ectópico; e 1,25 dihidroxivitamina D produzida pelo tumor.

HOL: As malignidades que habitualmente cursam com metástases esqueléticas localizadas são os tumores sólidos, como os de mama, próstata e pulmão, o mieloma múltiplo, os linfomas e outras malignidades hematológicas (2).

No caso dos tumores sólidos, o esqueleto é o terceiro sítio mais freqüente de metástase, só precedido pelo fígado e pelos pulmões. As metástases podem ser osteolíticas e osteoblásticas, mas é comum ambos os tipos coexistirem num mesmo paciente. As metástases osteolíticas são mais freqüentes, caracterizando-se por grande reabsorção óssea nas áreas afetadas, dor intensa, fratura a mínimo trauma, síndrome de compressão medular por obstrução do forâmen e hipercalcemia nos casos avançados. O esqueleto axial é o mais acometido, especialmente vértebras, bacia, parte proximal dos ossos longos e crânio. Uma vez detectadas metástases ósseas, a doença maligna é considerada incurável.

As células dos tumores sólidos migram e invadem outros órgãos a distância por mecanismos ainda pouco definidos. Sabe-se, entretanto, que a interação

parácrina entre células tumorais e o microambiente ósseo favorece o desenvolvimento das metástases.

Os mecanismos que tornam o esqueleto um solo propício ao desenvolvimento das sementes metastáticas foram recentemente discutidos em simpósio realizado em Davos, Suíça, em março de 2005 (3). Em parte, o osso se torna receptivo às metástases por facilitar a aderência das mesmas, um processo que envolve a produção de integrina $\beta v \beta 3$ pelas células ósseas. Em trabalho experimental, a adição de antagonistas desta integrina resultou na inativação dos osteoclastos, sendo tão eficiente quanto o ácido zoledrônico em prevenir e tratar o crescimento das metástases ósseas e em prolongar a vida do animal. Foi também enfatizada a grande influência de fatores de crescimento e citocinas, liberados a partir da matriz óssea durante o processo de reabsorção ou produzidos pelas células ósseas ou pelas células do sistema imune, sobre o comportamento das células malignas no osso. Estudos em câncer de mama mostram que citocinas (PTHrP, IL-6, IL-11 e outras) liberadas pelas células malignas influenciam as células osteoblásticas a produzir RANKL, e o processo é amplificado pela liberação de fatores de crescimento armazenados na matriz (TGF β , IGF-1) durante o processo de reabsorção óssea, que estimulam as células malignas e fecham o círculo vicioso. A produção de RANKL pelas células ósseas hospedeiras aumenta a formação e a atividade dos osteoclastos (4). Por outro lado, células do câncer de mama tratadas com RANKL produzem vários fatores osteotrópicos e angiogênicos, além de metaloproteases, que favorecem a invasão da metástase no osso. Células do câncer de mama também estimulam as plaquetas a produzir ácido lisofosfatídico no local da metástase, acarretando crescimento tumoral e destruição óssea mediada por citocinas (5). Todos esses mecanismos favorecem a osteólise e a hipercalcemia.

A gênese das metástases osteoblásticas, comuns nos carcinomas de mama e de próstata, é menos entendida. Embora fatores de crescimento no microambiente ósseo possam estar envolvidos, outro mecanismo foi recentemente proposto. Yin e cols. (6) reproduziram metástases osteoblásticas utilizando a linhagem celular ZR-75-1 do câncer de mama; segundo os autores, a capacidade dessas células em formar metástases é determinada pela expressão de receptores para endotelina-1 nos osteoblastos, não nas células malignas propriamente ditas, sugerindo uma relação complexa entre latência, sobrevida e crescimento das células tumorais abrigadas no nicho osteoblástico. Como contraprova, o tratamento com antagonista do receptor da endotelina inibiu intensamente as metástases.

Em recente publicação, Strewler (7) tece interessantes comentários sobre esse estado de latência em que células de certos cânceres podem permanecer por longos meses e anos, assim como os mecanismos envolvidos nesse equilíbrio instável, cujo rompimento desencadeia a doença clínica. Proliferação e apoptose estariam balanceados numa fase de micrometástases pré-angiogênicas, que se tornariam invasivas após o tumor ser invadido por vasos sanguíneos.

O mieloma múltiplo (MM) é uma malignidade caracterizada pelo acúmulo de plasmócitos na medula óssea. É a segunda malignidade hematológica mais comum em adultos e ainda considerada incurável. Quase todos os pacientes com MM sofrem destruição óssea progressiva e devastadora, principalmente ao longo do esqueleto axial, resultando em dor óssea intratável, fraturas patológicas, hipercalcemia e compressão da medula espinhal. A osteólise causada pelas células do MM é mediada pela produção de citocinas na cavidade medular, que estimulam os osteoclastos adjacentes a reabsorver osso; por outro lado, o microambiente ósseo favorece o crescimento das células MM, que estimularão ainda mais a reabsorção osteoclástica, fechando o círculo vicioso. Diversos mecanismos parecem envolvidos nessa interação. A IL-6 produzida por osteoblastos e osteoclastos possui efeito mitogênico e reduz apoptose das células MM, enquanto o IGF-1 produzido por células do estroma da medula óssea contribui para a sobrevivência das células MM. Por outro lado, a destruição óssea pelas células MM é mediada por fatores capazes de estimular a reabsorção osteoclástica, como linfotóxina, IL-1, IL-6, PTHrP, HGF (fator de crescimento dos hepatócitos), MIP-1alfa (proteína inflamatória produzida por macrófagos) e RANKL (8). Recentemente, foi demonstrado que as células do MM se ligam, internalizam e degradam OPG, justificando níveis séricos reduzidos de OPG e abrindo possibilidade de tratar esses pacientes com OPG (9). Outra substância produzida pelas células do MM e pelas células mesenquimais da medula óssea, chamada Dickkopf 1 (DKK1), se relaciona diretamente ao número e à gravidade das lesões ósseas, além de impedir a função osteoblástica. Assim, substâncias que limitam a produção de DKK1 (inibidores de proteossomos) são novas armas no tratamento do MM.

A despeito da extensa osteólise, só 20 a 40% dos pacientes desenvolvem hipercalcemia, possivelmente pelo envolvimento renal próprio do MM, com alteração da filtração glomerular e da função tubular. Outras peculiaridades são a tendência à hiperfosfatemia, fosfatase alcalina no limite da normalidade e *scan* ósseo negativo (2).

Doença de Hodgkin, linfomas de células B, linfomas de células T e linfoma de Burkitt podem acarretar hipercalcemia. Os linfomas de células T são frequentemente associados ao HTLV1, um retrovírus oncogênico relacionado ao vírus HIV. Na maioria desses casos, a hipercalcemia parece decorrer da reabsorção óssea induzida por fatores produzidos localmente pelas células neoplásicas, como o PTHrP, e conseqüente ativação do sistema OPG-RANKL-RANK (2). Recentemente, Okada e cols. (10) sugeriram que o fator estimulante dos macrófagos MIP-1alfa, produzido pelas células da leucemia de células T dos adultos, promoveria a produção autócrina de RANKL no osso; assim, o principal mecanismo da hipercalcemia nesses pacientes seria mediado pelo RANKL e isso poderia ter implicações terapêuticas. Outras malignidades hematológicas podem levar à hipercalcemia, como a leucemia linfocítica crônica, a leucemia aguda e a leucemia crônica mielogênica, especialmente na fase blástica.

HHM: O termo hipercalcemia humoral maligna refere-se a uma síndrome em que o tumor secreta fatores calcemiantes, que são levados pela circulação aos órgãos-alvo: osso e rins. Embora caibam nesta definição a excessiva produção de PTH ou de 1,25-dihidroxitamina D pelos tumores malignos, habitualmente o termo HHM é restrito à produção de PTHrP. A HHM corresponde a 80% dos casos de hipercalcemia associada à malignidade (11).

O PTHrP é uma proteína normalmente expressa em diversos órgãos e tecidos, e essencial à vida. Os genes do PTH e do PTHrP possuem a mesma origem ancestral, justificando sua homologia na porção amino-terminal, que lhes permite dividir o mesmo receptor na superfície celular: o receptor PTH1. Ao contrário do gene do PTH, expresso apenas nas paratireóides e hipotálamo, o gene do PTHrP expressa-se na maioria dos tecidos. O PTHrP habitualmente exerce seus efeitos de forma autócrina ou parácrina; excluindo-se o período da lactação, ele costuma ser indetectável na corrente sanguínea. Somente nas malignidades produtoras de PTHrP os elevados níveis circulantes atuarão nos receptores PTH1 no rim e no osso, assim produzindo hipercalcemia.

A grande reabsorção esquelética difusa será a principal fonte de cálcio a gerar hipercalcemia. Ao contrário do hiperparatireoidismo primário, o aumento da osteólise osteoclástica não é contrabalançado por estímulo osteoblástico, caracterizando desacoplamento da remodelação (11). Nos rins, o excesso de PTHrP promove fosfatúria (com conseqüente hipofosfatemia), mas não estimula a síntese de 1,25 dihidroxivitamina D. Seu principal efeito renal é o recentemente

demonstrado aumento da taxa de reabsorção tubular de cálcio e conseqüente menor excreção fracionária de cálcio na urina, o que contribui para a hipercalcemia (12,13). Recentemente, outro mecanismo de ação completamente distinto foi descrito, envolvendo translocação do PTHrP para o interior do núcleo celular (14,15). A conseqüência fisiológica da entrada do PTHrP no núcleo parece variar de célula para célula. Também foi descrito que o PTHrP induz, de maneira intracrina, a produção de IL-8 nas células do câncer de próstata (16). Sabe-se que a IL-8 é potente fator angiogênico, contribuindo para a atividade tumorigênica de várias malignidades. Assim, essa recém-descoberta ação do PTHrP nuclear pode mediar seus efeitos na progressão do câncer de próstata.

Por outro lado, a hipercalcemia é capaz de estimular a síntese de PTHrP por células normais e malignas ativando o receptor de cálcio (CaSR) (17). Estudando tumores testiculares usados como modelo experimental de HHM, Tfelt-Hansen e cols. (18) identificaram que a hipercalcemia também estimula, via CaSR, a síntese do oncogene relacionado à angiogênese PTTG (*pituitary tumor transforming gene*), resultando em maior produção do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), o que justifica a angiogênese.

Os tumores que habitualmente secretam PTHrP são os de células escamosas (cabeça, pescoço, esôfago, cérvix, pulmões, pâncreas), carcinoma de rim, bexiga, ovário, endométrio, de mama e os linfomas associados ao HTLV-1. Entretanto, pelo fato de diversos órgãos terem o potencial de produzir PTHrP, em tese todos os tumores malignos podem causar HHM. Corroborando este fato, a hipercalcemia associada ao PTH-rP tem sido descrita também no melanoma metastático (19), em carcinoma anaplásico de tireóide cujas células apresentam padrão misto papilar e escamoso (20), em carcinoma de cólon com metástases cutâneas (21) e neoplasias endócrinas pancreáticas (22).

O termo **hiperparatireoidismo ectópico** refere-se à produção de PTH por outros tumores que não os da paratireóide. A tendência atual é englobar esses raros casos no grupo HHM. O hiperparatireoidismo assim caracterizado tem sido descrito em tumores de ovário (23-25), carcinoma pulmonar de pequenas células metastático (26), leucemia linfoblástica em criança associada à redução da função glomerular e nefrocalciose (27), carcinoma escamoso de pulmão, timoma, tumor neuroendócrino indiferenciado e carcinoma papilífero de tireóide (11). Há casos descritos em que o tumor produzia PTHrP e PTH, simultaneamente, causando hipercalcemia humoral mediada por ambos os hormônios: um carcinoma de

bexiga (28) e um de pulmão (29). Por outro lado, deve-se sempre considerar a hipótese de hiperparatireoidismo primário (HPTI) associado às neoplasias. Pesquisando 100 mulheres com câncer de mama pouco agressivo, Fierabracci e cols. (30) detectaram HPTI em sete (confirmado em seis pela extirpação de adenoma de paratireóide); além disso, o grupo com câncer de mama apresentou valores médios de cálcio e PTH séricos significativamente mais elevados que as mulheres saudáveis e as pacientes com carcinoma de tireóide avaliadas como controle. Por isso, os autores sugerem pesquisar HPTI em todas as pacientes com câncer de mama.

A hipercalcemia causada pela produção de **1,25dihidroxitamina D** pelo tumor maligno, causando aumento da absorção intestinal de cálcio, também pode ser englobada no grupo HHM. Os linfomas são os tumores mais comumente envolvidos, como os linfomas T associados ao HTLV1 (2), mas também em linfomas de ovário (31), linfomas de células B confinado ao baço (32) e disgerminomas (33).

Quadro clínico

Os sintomas e sinais de hipercalcemia leve são de difícil reconhecimento por serem inespecíficos, principalmente quando se desconhece que existe doença, como no caso do hiperparatireoidismo primário. Nas malignidades, o quadro clínico é mais exuberante, e deve ser sempre pesquisado. Os sintomas relacionados ao sistema nervoso central predominam, tais como progressivo declínio da capacidade cognitiva, estupor e coma. As alterações na função renal (incapacidade de concentrar a urina acarretando poliúria) e no trato gastrointestinal (anorexia, náuseas e vômitos) corroboram para a desidratação e agravam a hipercalcemia. Alterações no aparelho cardiovascular, tais como hipertensão, bradicardia, encurtamento do intervalo QT, bloqueio AV, assim como fraqueza muscular, dores ósseas e artralguas, fazem parte do quadro. Em geral, as complicações neurológicas e renais são proporcionais ao grau da hipercalcemia, considerado de pequena intensidade quando o cálcio total está entre 10,5 a 11,9mg/dL, moderado quando o cálcio está entre 12 e 13,9mg/dL, e grave quando igual ou acima de 14mg/dL. Entretanto, a velocidade de elevação do cálcio sanguíneo e o grau de comprometimento neurológico e cognitivo prévio, principalmente nos idosos, costumam estar diretamente relacionados à gravidade das manifestações clínicas. O uso concomitante de sedativos e narcóticos também agrava as manifestações de hipercalcemia (1,34).

Investigação laboratorial

Habitualmente o diagnóstico baseia-se no cálcio total. Na presença de hipoalbuminemia, podemos ter níveis falsamente baixos, e o valor do cálcio deve ser corrigido adicionando-se 0,8mg/dL ao cálcio total dosado para cada mg/dL que a albumina for menor que 4mg/dL, ou seja, $Ca\text{ corrigido} = Ca\text{ dosado} + 0,8(4 - \text{albumina})$. Por outro lado, alguns raros mielomas múltiplos produzem imunoglobulinas ligadoras de cálcio, e teremos cálcio total superestimado. Assim, em alguns casos seria melhor raciocinar com o cálcio ionizado.

A segunda etapa é dosar PTH sérico, que estará suprimido na imensa maioria das hipercalcemias associadas à malignidade. PTH inapropriadamente normal/alto num paciente que sabidamente tem câncer nos remete à pesquisa de hiperparatireoidismo primário ou mais um raro caso em que o PTH é produzido pela neoplasia.

Quando sabemos que tipo de neoplasia o paciente apresenta, habitualmente não é necessário prosseguir com dosagens laboratoriais para identificar a origem da hipercalcemia. Podemos, sim, avaliar a função glomerular, a excreção urinária de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. A dosagem de PTH-rP circulante só é necessária quando a origem da hipercalcemia não pode ser definida com base nos exames clínicos. Da mesma forma, a dosagem de 1,25 dihidroxivitamina D terá valor na presença de linfomas e outros raros tumores que produzem esta vitamina. A radiografia do esqueleto é muito útil nos casos de mieloma, enquanto a cintigrafia óssea auxiliará na identificação das metástases nos demais tumores.

Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea são usados basicamente para controle da resposta ao tratamento, e serão comentados mais adiante.

Tratamento da hipercalcemia

Embora o tratamento da hipercalcemia não auxilie diretamente na resposta da malignidade ao tratamento específico, ele é necessário para melhorar as condições clínicas do paciente e dar tempo para o tratamento antineoplásico agir (1).

Medidas gerais: Remover o cálcio da alimentação parenteral, interromper medicamentos que contribuem para a hipercalcemia (suplementação de cálcio e vitamina D, lítio, tiazídicos), além de reduzir sedativos para melhorar o nível de consciência e favorecer a deambulação, sempre que possível (1,34).

Hidratação: Os pacientes habitualmente encontram-se desidratados, pela menor ingestão de alimentos e fluidos causada pela anorexia e náuseas, e pelos vômitos. A hipercalcemia, por si só, reduz a capacidade

tubular renal de reabsorver água por mecanismo mediado pelos receptores de cálcio (diabetes insipidus nefrogênico), o que agrava ainda mais a hipercalcemia e a desidratação. Por outro lado, a redução da filtração glomerular reduz a capacidade renal de excretar cálcio, um círculo vicioso que precisa ser rompido. Assim, rehidratar o paciente com quantidades generosas de solução salina é uma etapa fundamental do tratamento. A expansão do volume circulante aumenta a carga filtrada de cálcio ofertada aos túbulos renais e inibe diretamente a reabsorção de água, sódio, fósforo e cálcio nos túbulos proximais, tudo favorecendo a excreção de cálcio urinário (1,34). A infusão salina deve ser programada para 200 a 500mL por hora, e o limite do volume e da velocidade da infusão é determinado pela função renal e cardíaca. Somente após adequada expansão de volume pode-se associar diurético de alça como a furosemida para aumentar ainda mais a calciúria.

Reposição de fosfato: A hipofosfatemia é comum em decorrência do efeito fosfatúrico do PTHrP nas HHM, do uso de diuréticos de alça, da própria hipercalcemia ou da menor ingestão alimentar. A reposição de fosfato auxilia a reduzir a reabsorção óssea e, quando necessária, deve ser feita por sonda nasogástrica; a reposição IV deve ser evitada pelos riscos de insuficiência renal, hipotensão e hipocalcemia grave (1).

Glicocorticóides: Quando o excesso de 1,25dihidroxivitaminaD está envolvido na gênese da hipercalcemia, o tratamento pode incluir glicocorticóides para reduzir a absorção intestinal, recomendando-se prednisona 60mg/dia via oral por 10 dias (1,34). Entretanto, mesmo nesses casos, o aumento da reabsorção óssea tem papel importante na fisiopatologia da hipercalcemia.

Medicamentos anti-reabsortivos: Combater a osteólise é fundamental, e os bisfosfonatos são os medicamentos mais eficientes para esse fim, pelo seu reconhecido efeito apoptótico e antiproliferativo sobre os osteoclastos. Eles devem ser iniciados tão logo detectada a hipercalcemia, preferindo-se a via venosa devido à pobre absorção por via oral. Nos EUA, a experiência é com o pamidronato e o ácido zoledrônico, enquanto em outros países, principalmente europeus, utiliza-se clodronato e ibandronato. No Brasil, contamos com os três primeiros. Doses e modos de administração constam da tabela 1.

O declínio da calcemia já é nítido após 2 a 4 dias, é progressivo e habitualmente obtém-se bom controle em 7 dias. O efeito do bisfosfonato persiste por apenas uma a três semanas, e novo curso pode ser instituído se o tratamento antineoplásico não tiver sido suficiente para deter a causa da hipercalcemia.

Tabela 1. Bisfosfonatos usados para corrigir a hipercalemia da malignidade, com respectivas dose para aplicação intravenosa.

NOME	DOSE
Pamidronato	60-90mg diluídos em 50 a 200mL de solução salina ou glicose a 5%, infundido ao longo de 2 horas
Clodronato	300mg diluídos em 500mL solução salina, infundidos por 2 horas
Ibandronato	6mg diluídos em 200mL salina e infundidos durante 1-2 horas
Ácido zoledrônico	4mg diluídos em 50mL de solução salina ou glicose a 5%, infundidos por 15 minutos

Em comum, possuem como efeito colateral síndrome tipo resfriado (“*flu-like*”) com calafrios, mialgia e febre nas primeiras 24–48h. São excretados principalmente por via renal, mas não é necessário reduzir as doses preconizadas desde que a creatinina sérica esteja abaixo de 3mg/dL num paciente adequadamente hidratado.

Há diversos trabalhos na literatura focalizando cada tipo de bisfosfonato: ibandronato (35), clodronato (36), pamidronato (37) e ácido zoledrônico (38–40). Estudo comparativos sugerem equivalência entre ibandronato e pamidronato (41,42), mas este último é menos eficiente que o ácido zoledrônico (43,44). Apesar da praticidade na aplicação, o ácido zoledrônico é mais dispendioso, fato que deve ser considerado quando da escolha do bisfosfonato (1).

Já não há lugar para o uso isolado da calcitonina de salmão como agente anti-reabsortivo, pois ela promove queda rápida mas não sustentada da calcemia. Trabalhos recentes sugerem sua associação com bisfosfonatos em crianças com linfoma linfoblástico agudo (45) ou com leucemia linfoblástica aguda (46).

O nitrato de gálio tem efeito anti-tumoral e anti-reabsortivo, e reduz a calcemia quando usado em infusão contínua por 5 dias (47); é nefrotóxico e pouco utilizado na prática clínica. Também a plicamicina pode ser empregada nas hipercalemias, mas causa hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e trombocitopenia, que limitam muito seu uso (34).

Além de deter a osteólise, os bisfosfonatos parecem ter efeitos diretos sobre o tumor maligno. Estudos *in vitro* sugerem que os bisfosfonatos são capazes de causar apoptose das células malignas, inibir a angiogênese e a invasividade tumoral (3).

Vicenzi e cols. (48) observaram que alguns pacientes com câncer de mama avançado respondiam a uma única infusão de ácido zoledrônico 4mg com redução dos níveis circulantes do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), espelhando o efeito antiangiogênico deste bisfosfonato. Esse grupo demorou mais tempo para exibir metástases ósseas e teve progressão mais lenta das mesmas que o grupo não respondedor, mas não houve diferença na sobrevida. Assim, o VEGF seria fator prognóstico de boa resposta da doença maligna ao bisfosfonato.

A apoptose celular talvez possa ser otimizada com associação de medicamentos. Neville-Webbe e cols. (49) trataram células de câncer de mama e de próstata com ácido zoledrônico isolado, doxorubicina isolada e ambas as drogas em seqüência (doxo antes ou depois do bisfosfonato). O nível de morte celular por apoptose foi determinado pela morfologia do núcleo celular. A apoptose máxima foi obtida quando as células eram pré-tratadas por 24h com doxo e depois expostas ao ácido zoledrônico, e esse achado pode ter implicações clínicas.

Segundo Clézardin e cols. (50), há crescentes evidências, a partir de estudos pré-clínicos, de que os bisfosfonatos exibem atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo*. Eles parecem afetar mecanismos moleculares envolvidos na adesão, invasão e proliferação das células tumorais. Os bisfosfonatos também teriam efeito sinérgico com agentes antineoplásicos, além de exibirem efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores. Esses achados abrem a possibilidade de se otimizar o tratamento do câncer aproveitando todo o potencial dos bisfosfonatos.

Vários estudos clínicos buscam avaliar se os bisfosfonatos possuem efeito antitumoral e impacto na sobrevida. Hillner e cols. (37), avaliando a eficácia do pamidronato em pacientes com câncer de mama, e Rosen e cols. (51), estudando o efeito do ácido zoledrônico em pacientes com câncer de pulmão e outros tumores sólidos, concluem que esses medicamentos são capazes de reduzir as complicações relacionadas ao esqueleto, mas aparentemente não prolongam a sobrevida dos pacientes. Ross e cols. (52) fizeram revisão sistemática e detalhada de 30 estudos analisando a resposta dos tumores malignos aos bisfosfonatos, e concluem que esses medicamentos são eficientes em controlar a hipercalemia, prolongam o tempo decorrido até o primeiro sinal de envolvimento esquelético, reduzem o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, mas não aumentam a sobrevida.

O papel dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea no seguimento dos pacientes com doenças malignas e metástases ósseas foi o tema de três recentes revisões.

Em seu extenso estudo com diversos biomarcadores, Fohr e cols. (53) concluem que eles não permitem o diagnóstico precoce do envolvimento ósseo, mas são úteis para monitorizar a resposta ao tratamento anti-tumoral/anti-reabsortivo com bisfosfonatos. Além disso, marcadores de reabsorção muito elevados e marcadores de formação suprimidos parecem ser fatores independentes de mau prognóstico.

Pectasides e cols. (54) mediram apenas marcadores no soro: N-telopeptídeo do colágeno tipo 1 (NTX) e fosfatase alcalina ósteoespecífica (FAO). No basal, ambos os marcadores estavam mais elevados nos pacientes com metástases blásticas que naqueles com metástases líticas, e também mais elevados nos pacientes com metástases difusas quando comparados aos que apresentavam poucas metástases ósseas. A administração de 4mg de ácido zoledrônico a cada 3-4 semanas promoveu redução média de 43% do NTX basal; por outro lado, a elevação do NTX relacionou-se à progressão da doença.

Brown e cols. (55) confirmam que o NTX possui maior valor preditivo de progressão da doença maligna que a FAO em pacientes com câncer de próstata, pulmão e outros tumores sólidos.

Finalmente, à guisa de atualização, é importante mencionar que se tem buscado uma nova abordagem para deter a invasão óssea dos tumores malignos, visando interferir no microambiente ósseo e assim deter o processo de reabsorção, seja ele local (controlado por fatores locais como citocinas, fatores de crescimento, PTHrP e membros da família dos fatores de necrose tumoral TNF: sistema OPG/RANKL/RANK), ou humoral (mediado pelo PTHrP circulante) (56).

Anticorpos anti-PTHrP têm sido testados visando frear a invasão óssea por células malignas e a reabsorção óssea osteoclástica. Em animais de experimentação com tumor pulmonar, esses anticorpos inibiram a hipercalemia e a caquexia (57). Em outro estudo, os anticorpos anti-PTHrP foram eficientes em controlar a hipercalemia em ratos que haviam recebido implantes de carcinomas humanos de pâncreas e pulmão (58). Essas pesquisas abrem a possibilidade de emprego de anticorpos anti-PTHrP em pacientes com doenças malignas diversas.

O sistema OPG/RANKL/RANK também tem sido alvo de estudos visando combater metástases ósseas. Inicialmente, tanto a osteoprotegerina (59) quanto anticorpos anti-RANKL (60) já demonstraram efeito anti-reabsortivo em mulheres após a menopausa. Em modelos experimentais de câncer, a osteoprotegerina mostrou-se eficiente em deter o processo de reabsorção óssea (61) e a dor óssea causada por extensas

metástases ósseas (62). Em outro modelo animal, a OPG foi capaz de prevenir e reverter a HHM causada por tumores de cólon (63). Em recente revisão, Younes & Kadin (64) focalizam as implicações clínicas do emprego de quatro membros da família TNF no tratamento do câncer como alternativas promissoras de tratamento antineoplásico.

Considerações finais

Como consideração final, lembramos que o controle da hipercalemia visa basicamente dar tempo para o tratamento antineoplásico agir. Assim, quando este último falha e a doença maligna progride inexoravelmente, temos que concordar com Stewart (1) ser de bom senso e até mesmo um ato de humanidade interromper o tratamento da hipercalemia, mesmo que isso abrevie o coma e o êxito letal.

REFERÊNCIAS

1. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. **N Engl J Med** 2005;352:373-9.
2. Clines GA, Guise TA. Hypercalcemia in hematologic malignancies and in solid tumors associated with extensive localized bone destruction. In: Favus MF, ed. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**. 5th ed. Washington D.C.:American Society for Bone and Mineral Research, 2003.p.251-6.
3. Coleman RE, Martin TJ, Mundy GR. Meeting report from the Vth international conference on cancer-induced bone diseases. **BoneKey-Osteovision** 2005;2:15-21.
4. Khosla S. Minireview: The OPG / RANKL / RANK system. **Endocrinology** 2001;142:5050-5.
5. Boucharaba A, Serre CM, Grès S, Saulnier-Blanche JS, Bordelet JC, Guglielmi J, et al. Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. **J Clin Invest** 2004;114:1714-25.
6. Yin JJ, Mohammad KS, Kakonen SM, Harris S, Wu-Wong JR, Wessale JL, et al. A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. **Proc Natl Acad Sci USA** 2003;100:10954-9.
7. Strewler G. Awakened from sleep: dormancy in stem cells and bone metastases. **BoneKey-Osteovision** 2004;1:3-5.
8. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barillé S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin / osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. **Blood** 2001;98:3527-33.
9. Standal T, Seidel C, Hjertner Ø, Plesner T, Sanderson RD, Waage A, et al. Osteoprotegerin is bound, internalized, and degraded by multiple myeloma cells **Blood** 2002;100:3002-7.
10. Okada Y, Tsukada J, Nakano K, Tonai S, Mine S, Tanaka Y. Macrophage inflammatory protein-1alpha induces hypercalcemia in adult T-cell leukemia. **J Bone Miner**

- Res 2004**;19:1105-11.
11. Horwitz MJ, Stewart AF. Humoral hypercalcemia of malignancy. In: Favus MF, ed. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**. 5th ed. Washington D.C.:American Society for Bone and Mineral Research, **2003**.p.246-50.
 12. Syed MA, Horwitz MJ, Tedesco MB, Garcia-Ocaña A, Wisniewski SR, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein-(1-36) stimulates renal calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. **J Clin Endocrinol Metab** **2001**;86:1525-31.
 13. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Hollis BW, Garcia-Ocaña A, Stewart AF. Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) (PTHrP-(1-36)) versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**;88:1603-9.
 14. Nguyen MT, Karaplis AC. The nucleus: a target site for parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) action. **J Cell Biochem** **1998**;70:193-9.
 15. Fiaschi-Taesch NM, Stewart AF. Minireview: parathyroid hormone-related protein as an intracrine factor-trafficking mechanisms and functional consequences. **Endocrinology** **2003**;144:407-11.
 16. Gujral A, Burton DW, Terkeltaub R, Deftos LJ. Parathyroid-hormone-related protein induces interleukin 8 production by prostate cancer cells via a novel intracrine mechanism not mediated by its classical nuclear localization sequence. **Cancer Res** **2001**;61:2282-8.
 17. MacLeod RJ, Chattopadhyay N, Brown EM. PTHrP stimulated by the calcium-sensing receptor requires MAP kinase activation. **Am J Physiol Endocrinol Metab** **2003**;284:E435-42.
 18. Tfelt-Hansen J, Schwarz P, Terwilliger EF, Brown EM, Chattopadhyay N. Calcium-sensing receptor induces messenger ribonucleic acid of human securin, pituitary tumor transforming gene, in rat testicular. **Endocrinology** **2005**;144:5188-93.
 19. Attia P, Phan GQ, Duray PH, Rosenberg SA. Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia in patients with metastatic melanoma: case report and review. **Am J Clin Oncol** **2003**;26:42-5.
 20. Iwai H, Ohno Y, Aoki N. Anaplastic thyroid carcinoma with humoral hypercalcemia of malignancy (HHM): an autopsy case report. **Endocr J** **2004**;51:303-10.
 21. Luh JY, Han ES, Simmons JR, Whitehead RP. Poorly differentiated colon carcinoma with neuroendocrine features presenting with hypercalcemia and cutaneous metastases: case report and review of the literature. **Am J Clin Oncol** **2002**;25:160-3.
 22. Matsen SL, Yeo CJ, Hruban RH, Choti MA. Hypercalcemia and pancreatic endocrine neoplasia with elevated PTH-rP: report of two new cases and subject review. **J Gastrointest Surg** **2005**;9:270-9.
 23. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. **N Engl J Med** **1990**;323:1324-8.
 24. Ohira S, Itoh K, Shiozawa T, Horiuchi A, Ono K, Takeuchi H, et al. Ovarian non-small cell neuroendocrine carcinoma with paraneoplastic parathyroid hormone-related hypercalcemia. **Int J Gynecol Pathol** **2004**;23:393-7.
 25. Chen L, Dinh TA, Haque A. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia and ectopic parathyroid hormone production. **Arch Pathol Lab Med** **2005**;129:531-3.
 26. Botea V, Edelson GW, Munasinghe RL. Hyperparathyroidism, hypercalcemia, and calcified brain metastatic lesions in a patient with small cell carcinoma demonstrating positive immunostain for parathyroid hormone. **Endocr Pract** **2003**;9:40-4.
 27. Lankisch P, Kramm CM, Hermsen D, Wessalowski R. Hypercalcemia with nephrocalcinosis and impaired renal function due to increased parathyroid hormone secretion at onset of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leuk Lymphoma** **2004**;45:1695-7.
 28. Eid W, Wheeler TM, Sharma MD. Recurrent hypercalcemia due to ectopic production of parathyroid hormone-related protein and intact parathyroid hormone in a single patient with multiple malignancies. **Endocr Pract** **2004**;10:125-8.
 29. Uchimura K, Mokuno T, Nagasaka A, Hayakawa N, Kato T, Yamazaki N, et al. Lung cancer associated with hypercalcemia induced by concurrently elevated parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein levels. **Metabolism** **2002**;51:871-5.
 30. Fierabracci P, Pinchera A, Miccoli P, Conte PF, Vignali E, Zaccagnini M, et al. Increased prevalence of primary hyperparathyroidism in treated breast cancer. **J Endocrinol Invest** **2001**;24:315-20.
 31. Rizvi AA, Bowman MA, Vaughters 3rd RB, Isles C, Mulloy AL. Primary ovarian lymphoma manifesting with severe hypercalcemia. **Endocr Pract** **2003**;9:389-93.
 32. Hewison M, Kantorovich V, Liker HR, Van Herle AJ, Cohan P, Zehnder D, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. **J Bone Miner Res** **2003**;18:579-82.
 33. Evans KN, Taylor H, Zehnder D, Kilby MD, Bulmer JN, Shah F, et al. Increased expression of 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase in dysgerminomas: a novel form of humoral hypercalcemia of malignancy. **Am J Pathol** **2004**;165:807-13.
 34. LeBoff MS, Mikulec KH. Hypercalcemia: clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and management. In: Favus MF, ed. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**. 5th ed. Washington D.C.:American Society for Bone and Mineral Research, **2003**.p.225-30.
 35. Heidenreich A, Ohlmann CH. Ibandronate: its pharmacology and clinical efficacy in the management of tumor-induced hypercalcemia and metastatic bone disease. **Expert Rev Anticancer Ther** **2004**;4:991-1005.
 36. Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. **J Clin Oncol** **2002**;20:3219-24.

37. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, et al. American society of clinical oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. **J Clin Oncol** 2000;18:1378-91.
38. Body JJ, Lortholary A, Romieu G, Vigneron AM, Ford J. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. **J Bone Miner Res** 1999;14:1557-61.
39. Major PP, Coleman RE. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program. **Semin Oncol** 2001;28:17-24.
40. Kawada K, Minami H, Okabe K, Watanabe T, Inoue K, Sawamura M, et al. A multicenter and open label clinical trial of zoledronic acid 4mg in patients with hypercalcemia of malignancy. **Jpn J Clin Oncol** 2005;35:28-33.
41. Body JJ. Dosing regimens and main adverse events of bisphosphonates. **Semin Oncol** 2001;28:49-53.
42. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergstrom B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. **Support Care Cancer** 2003;11:539-47.
43. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, 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** 2001;19:558-67.
44. Wenzel C, Bartsch R, Hussian D, Pluschnig U, Locker GJ, Sevela U, et al. Zoledronate in a patient with pamidronate refractory hypercalcemia syndrome. **Support Care Cancer** 2004;12:678-81.
45. Schmid I, Stachel D, Schon C, Bauer M, Haas RJ. Pamidronate and calcitonin as therapy of acute cancer-related hypercalcemia in children. **Klin Padiatr** 2001;213:30-4.
46. Mathur M, Sykes JA, Saxena VR, Rao SP, Goldman GM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia-induced extreme hypercalcemia with pamidronate and calcitonin. **Pediatr Crit Care Med** 2003;4:252-5.
47. Leyland-Jones B. Treatment of cancer-related hypercalcemia: the role of gallium nitrate. **Semin Oncol** 2003;30:13-9.
48. Vicenzi B, Santini D, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, La Cesa A, et al. Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. **J Interferon Cytokine Res** 2005; 25:144-51.
49. Neville-Webbe HL, Rostami-Hodjegan A, Evans CA, Coleman RE, Holen I. Sequence-and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. **Int J Cancer** 2005;113:364-71.
50. Clézardin P, Ebetinof H, Fournier PGJ. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity. **Cancer Res** 2005;65:4971-4.
51. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial — the zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group. **J Clin Oncol** 2003;21:3150-7.
52. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SRD. Systematic review of the role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. **BMJ** 2003;327:469-74.
53. Fohr B, Dunstan CR, Seibel MJ. Markers of bone remodeling in metastatic bone disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:5059-75.
54. Pectasides D, Nikolaou M, Farmakis D, Kanakis I, Gaglia A, Kountourakis P, et al. Clinical values of bone remodeling markers in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. **Anticancer Res** 2005;25:1457-63.
55. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. **J Natl Cancer Inst** 2005;97:59-69.
56. Martin TJ. Manipulating the environment of cancer cells in bone: a novel therapeutic approach. **J Clin Invest** 2002;110:1399-401.
57. Sato K, Onuma E, Yocum RC, Ogata E. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia and cachexia with humanized anti-parathyroid hormone-related protein antibody. **Semin Oncol** 2003;suppl.16:167-73.
58. Onuma E, Sato K, Saito H, Tsunenari T, Ishii K, Esaki K, et al. Generation of a humanized monoclonal antibody against human parathyroid hormone-related protein and its efficacy against humoral hypercalcemia of malignancy. **Anticancer Res** 2004;24:2665-73.
59. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese PT, Dunstan CR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. **J Bone Miner Res** 2001;16:348-60.
60. Bekker PJ, Holloway D, Rasmunssen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled trial of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. **J Bone Miner Res** 2004;19:1059-66.
61. Morony S, Capparelli C, Sarosi I, Lacey DL, Dunstan CR, Kostenuik PJ. Osteoprotegerin inhibits osteolysis and decreases skeletal tumor burden in syngeneic and nude mouse models of experimental bone metastasis. **Cancer Res** 2001;61:4432-6.
62. Luger NM, Honore P, Sabino MAC, Schwei MJ, Rogers SD, Mach DB, et al. Osteoprotegerin diminishes advanced bone cancer pain. **Cancer Res** 2001; 61:4038-47.
63. Capparelli C, Kostenuik PJ, Morony S, Starnes C, Weimann B, Van G, et al. Osteoprotegerin prevents and reverses hypercalcemia in a murine model of humoral hypercalcemia of malignancy. **Cancer Res** 2000;60:783-7.
64. Younes A, Kadin ME. Emerging applications of the tumor necrosis factor family of ligands and receptors in cancer therapy. **J Clin Oncol** 2003;21:3526-34.

Endereço para correspondência:

Maria Lucia Fleiuss de Farias
Rua Santa Clara 196, ap. 501
22041-010 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: fleiuss@hucff.ufrj.br