



UMA CAUSA POUCO FREQUENTE
DE OMBRO DOLOROSO

Patrícia Nero
M. Mateus
J. M. Bravo Pimentão
J. Branco

Unidade de Reumatologia
Hospital de Egas Moniz, Lisboa

RESUMO

A síndrome do «ombro de Milwaukee» é caracterizada por uma artrite do ombro rapidamente destrutiva, habitualmente associada a um derrame de dimensões variáveis, sero-hemático, não inflamatório, mas com cristais de hidroxapatite, afectando preferencialmente indivíduos idosos do sexo feminino. As suas etiologia e patogénese são desconhecidas, discutindo-se qual a influência dos cristais de hidroxapatite nas mesmas. Os autores descrevem o caso clínico de uma doente com a Síndrome do Ombro de Milwaukee, e fazem uma revisão teórica sobre esta patologia.

ABSTRACT

The Milwaukee shoulder syndrome is characterized by a rapidly destructive arthritis, usually in the presence of a large noninflammatory effusion, often blood stained, containing large amounts of hydroxapatite crystals. It affects elderly patients, predominantly females. The authors describe a clinical case of a patient with Milwaukee shoulder syndrome and review this issue.

UMA CAUSA POUCO FREQUENTE DE OMBRO DOLOROSO

P. Nero*, M. Mateus**,
J. M. Bravo Pimentão***, J. Branco****

Introdução

A síndrome do «ombro de Milwaukee» é caracterizada por uma artrite do ombro rapidamente destrutiva, habitualmente associada a um derrame de dimensões variáveis, sero-hemático, não inflamatório, mas com cristais de hidroxiapatite, afectando preferencialmente indivíduos idosos do sexo feminino. As suas etiologia e patogénese são desconhecidas, discutindo-se qual a influência dos cristais de hidroxiapatite nas mesmas.¹ Esta entidade clínica tem sido descrita com nomenclaturas diferentes, a primeira vez no século XIX por Smith e Adams², como uma «artrite reumática crónica do ombro». Em 1981 McCarty et al³ descreveram, com o nome de «síndrome do ombro de Milwaukee», quatro doentes com ombro doloroso e rotura da coifa dos rotadores. Em 1982 Lequesne⁴ descreveu seis casos clínicos de doentes do sexo feminino com um quadro semelhante, a que atribuiu o nome «artrite do ombro rapidamente destrutiva» e em 1984 Dieppe⁵ descreve doze doentes com «artrite destrutiva associada à apatite». Em 1987 Champion⁶ chamou «artrite idiopática destrutiva do ombro» a uma artrite destrutiva do ombro de etiologia desconhecida, que comparou à doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, à artropatia neuropática e à artrite reumatóide, quer em termos clínicos quer radiológicos.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 69 anos, raça branca, casada, residente em Lisboa, reformada (operária fabril).

Foi observada pela primeira vez em consulta de Reumatologia em Maio de 2000, referindo omalgia direita de ritmo mecânico com 3 anos de evolução, de intensidade moderada, que motivava ocasionalmente o consumo de analgésicos, mas que não condicionava qualquer incapacidade. A doente tinha antecedentes de hipertensão arterial, asma brônquica medicada diariamente com corticóides, gastrite crónica e colecistectomia há 2 anos, por litíase vesicular. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. No exame objectivo a abdução e a rotação externa do ombro direito eram moderadamente dolorosas. Analiticamente não se verificou nenhuma alteração no leucograma, nos parâmetros inflamatórios, na função hepática e renal, no proteinograma, nas provas de coagulação e na urina tipo II. A doente trazia uma radiografia dos ombros, que apresentava uma diminuição do espaço sub-acromio-deltaídeo, múltiplos geodos no colo do úmero e erosões na base do acrómio, à direita. Foi colocada nesta altura a hipótese diagnóstica de periartrose do ombro direito. A doente iniciou um anti-inflamatório não esteróide tóxico e realizou uma ecografia de partes moles do ombro direito que mostrou «rotura da coifa dos rotadores com líquido na bolsa sub-acrómio-deltaídea e provável rotura do músculo trapézio com hematoma organizado». Foi submetida a uma infiltração da bolsa sub-acrómio-deltaídea direita com 20 mg de metilprednisolona e iniciou fisioterapia.

Em Novembro de 2000 referia melhora clínica, com omalgia direita ocasional, de ritmo mecânico, mas sem necessidade de consumir analgésicos.

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia

** Assistente Hospitalar de Reumatologia

*** Assistente Graduado de Reumatologia

**** Chefe de Serviço de Reumatologia, Director da Unidade de Reumatologia do Hospital Egas Moniz e Professor de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa



Figura 1. Tumefacção do ombro direito.



Figura 3. Líquido sinovial sero-hemático.

Em Junho de 2001, 1 ano depois da primeira consulta e 4 anos depois do início dos primeiros sintomas, reiniciou omalgia direita de grande intensidade, de ritmo mecânico, mas perturbando o sono, com tumefacção local e incapacidade funcional na realização das actividades de higiene e da vida diária de forma autónoma. Na observação apresentava tumefacção do ombro direito e movimentos intensamente dolorosos em todos os planos (fig. 1). A radiografia efectuada nesta data mostrou aspectos semelhantes à anterior, com subida da cabeça do úmero direito e consequente diminuição do espaço sub-acromio-deltaideu, geodos na cabeça do úmero e acrómio e esclerose subcondral (fig. 2). Foi efectuada artrocentese do ombro direito com colheita de 20 cc de líquido sinovial sero-hemático (fig. 3), com viscosidade aumentada, para exame bacteriológico e microscópico. A doente foi medicada com diclofenac, colchicina e um inibidor da bomba de protões. O exame microscópico do líquido sinovial mostrou um líquido pobre em elementos celulares com menos de 100 leucocitos/mm³ (não foi feita a con-



Figura 2. Subida da cabeça do úmero direito e consequente diminuição do espaço sub-acromio-deltaideu, geodos e esclerose subcondral na cabeça do úmero e acrómio.



Figura 4. Cristais de hidroxiapatite corados com o vermelho de alizarina.

tagem celular diferencial), com muita fibrina, inclusões celulares e algumas células epiteliais. Foram visualizados cristais de forma polimorfa, não birrefringentes, que coravam intensamente de vermelho, com o vermelho de alizarina, sugerindo uma artropatia microcristalina por deposição de cristais de hidroxiapatite (fig. 4). O exame bacteriológico (directo e cultural) foi negativo. Em Setembro foi realizada uma artroclise do ombro e 2 semanas mais tarde uma infiltração intra-articular do mesmo, com 80 mg de acetato de metilprednisolona. A doente manteve a medicação anteriormente prescrita e foi aconselhada a iniciar fisioterapia.

Em Novembro de 2001, após uma melhoria transitória de 1 mês, referiu novo agravamento da

omalgia direita, de ritmo mecânico. Não tinha realizado tratamento fisiátrico. Na observação tinha uma tumefacção do ombro direito mais evidente do que anteriormente, com movimentos muito dolorosos em todos os planos. Insistiu-se na necessidade de realização de fisioterapia que iniciou 2 semanas depois e foi orientada para a consulta de Ortopedia.

Discussão

A síndrome do ombro de Milwaukee foi descrita pela primeira vez no século XIX, por Smith e Adams.² É caracterizada clinicamente por uma artrite do ombro rapidamente destrutiva, mas a sua etiologia e patogénese permanecem um enigma. O facto de se identificarem cristais de hidroxiapatite no líquido e mesmo na membrana sinovial das articulações envolvidas, pôs a hipótese de estes serem o factor desencadeante desta síndrome. No entanto, este é um tema controverso, como demonstram diversos artigos que têm sido publicados ao longo de várias décadas. Em 1981 e 1982, Cheung e os seus colaboradores defenderam que os cristais de hidroxiapatite, após serem fagocitados por sinoviócitos e condrocitos, activam a libertação de colagenases e proteases neutras.^{7,8} Estes enzimas proteolíticos digerem a matriz do tecido conjuntivo, promovendo a destruição articular e como resultado a libertação de mais cristais a partir do osso e da cartilagem, assim como de vários tipos de colagéneo (I, II e III) para o espaço articular, perpetuando o processo destrutivo. Foi também demonstrada a relação entre a presença e a concentração de cristais de hidroxiapatite e a gravidade da lesão articular.^{9,10}

Mas em 1985, Dieppe e Watt sugeriram que embora a deposição de cristais de hidroxiapatite contribua para o processo de destruição da cartilagem, esta deposição é um processo secundário à lesão da mesma e não a sua causa.¹¹ Mais recentemente, em 1999, Jensen e os seus colaboradores apoiam esta teoria, postulando que alterações da estabilidade articular provocam lesões cartilagueas que promovem por sua vez a deposição de cristais de hidroxiapatite, os quais vão acelerar o processo destrutivo por indução da síntese de várias metaloproteínases e de hiperplasia da membrana sinovial.¹²

Não são ainda claras as condições que favorecem a deposição deste tipo de cristais. Wortman e

os seus colaboradores verificaram que o nível de 5'-nucleótidos no líquido sinovial de doentes com osteoartrose está elevado quando coexistem cristais de hidroxiapatite e ainda mais quando a estes se associam também cristais de pirofosfato de cálcio.¹³ Mas nem sempre que há depósitos de cristais estes estão associados a morbidade, mantendo-se por vezes indolentes. Dois artigos publicados no final da década de 80 avançaram com alguns possíveis factores,^{14,15} nomeadamente a sua quantidade, o tamanho, a superfície, a natureza química, o facto de terem ou não sido cobertos com proteínas e a interacção entre os diferentes tipos de cristais e o meio.

Nos últimos anos, têm-se investigado quais os mediadores envolvidos no processo de destruição articular. Assim, a interleucina 1,^{16,17,18} o factor de necrose tumoral,¹⁹ as metaloproteínases 1,3,²⁰ 8²¹ e 13⁹ foram implicadas neste processo. Os cristais de hidroxiapatite activam as vias das proteínas cinases mediadas pelo *ras*²² (oncogene) e pelo *p42/44*²³ (proteínas cinases activadas por mitogénios) promovendo a lesão tecidual através de dois mecanismos diferentes: estimulam a mitogénese e a síntese de prostaglandinas nos sinoviócitos e condrocitos e a síntese de metaloproteínases pelos condrocitos. O aumento da síntese das metaloproteínases é acompanhado por uma diminuição dos seus inibidores tecidulares, nomeadamente os TIMP (inibidor tecidual das metaloproteínases) 1 e 2.²⁴

Histologicamente a membrana sinovial apresenta alterações na sua estrutura, nomeadamente congestão vascular, hiperplasia vilosa focal da camada linear, talvez justificada por depósitos locais de cristais de hidroxiapatite que exercem um forte efeito mitogénico²⁵, deposição de fibrina na superfície da membrana sinovial e ausência de uma reacção inflamatória evidente, o que permite o diagnóstico diferencial com outras patologias, nomeadamente a artrite reumatóide. Quando observada no microscópio electrónico, visualizam-se agregados de cristais de hidroxiapatite que fogem para o espaço articular, em zonas com grande destruição histológica.²⁶

Clinicamente, são vários os achados que permitem definir esta síndrome. Afecta doentes idosos, habitualmente acima dos 70 anos (53-90 anos) e predominantemente do sexo feminino (em mais de 80% dos casos), como no caso clínico que descrevemos. Inicialmente os doentes referem omalgia de ritmo mecânico de intensidade li-

geira a moderada, que é mais frequente no ombro dominante, mas que em 64% dos casos é bilateral, e podem manter-se com este sintoma por um período de tempo variável, que foi de aproximadamente 4 anos na nossa doente. Posteriormente, com a evolução do processo destrutivo, a dor torna-se mais intensa perturbando mesmo o sono e acompanha-se de tumefacção local e limitação de movimentos. No exame objectivo o ombro está habitualmente tumefacto e doloroso na movimentação, assim como pode estar presente uma limitação generalizada dos movimentos. Pode haver evidência de rotura da coifa dos rotadores e instabilidade articular. A nossa doente apresentava na primeira consulta evidência de patologia da coifa dos rotadores, com abdução e rotação externa do ombro direito moderadamente dolorosas. A ecografia não só revelou rotura da coifa como líquido na bolsa sub-acromio-deltaideia, sugerindo uma bursite, pelo que foi realizada infiltração da mesma com 20 mg de acetato de metilprednisolona, com melhoria dos sintomas referidos pela doente.

A tumefacção que se observa corresponde a um derrame intra-articular, que pode variar entre 40 e 250 ml de líquido sinovial sero-hemático em 80% dos casos, com uma baixa celularidade (<2000 leucocitos/ml) e o predomínio de células mononucleadas, sendo identificados cristais de hidroxapatite quando corado com o vermelho de alizarina (em 10% dos casos podem coexistir cristais de pirofosfato de cálcio).

Radiologicamente, a primeira fase descrita caracteriza-se pela subida da cabeça do úmero, secundária à rotura da coifa dos rotadores, com discreta esclerose subcondral e diminuição da entrelinha articular, mas sem a formação de osteofitos. A doença pode estabilizar nesta fase, com mais ou menos erosões na cartilagem ou evoluir, com o aparecimento de múltiplas erosões e geodos na cabeça do úmero e na glenóide, diminuição mais acentuada da entrelinha articular e esclerose subcondral das duas superfícies articulares. Estes aspectos podem atingir também o acrómio, a apófise coracóideia e a parte distal da clavícula. Pode ou não ser visualizada toda a cápsula articular calcificada.

Habitualmente, não se relaciona nenhum factor precipitante com o início da doença, mas em 25% dos casos esta ocorre após um traumatismo ou microtraumatismos de repetição (por exemplo, após um acidente de viação num veículo mo-

torizado amparando a queda com os braços estendidos, nos casos de subluxação recidivante do ombro, lutadores profissionais, manuseadores de martelos pneumáticos), e foi descrito um caso de associação com hiperparatiroidismo primário.²⁷ Na nossa doente não identificámos nenhum destes factores, mas recordamos que tinha um hematoma organizado sobre o músculo trapézio direito, com suspeita ecográfica de rotura do mesmo. O hematoma poderá ter sido originado nesta rotura, após um traumatismo que a doente não recorda. No entanto, a doente não apresenta evidência clínica de rotura deste músculo, devendo o hematoma organizado ser resultante de uma rotura da coifa dos rotadores, espontânea ou associada a um traumatismo que a doente não recorda.

Em alguns casos, outras articulações podem estar envolvidas para além dos ombros, nomeadamente os joelhos (em 50% dos casos), cotovelos, tibiotársicas, punhos e metatarsofalângicas. Na nossa doente não verificámos, após 4 anos e meio de seguimento, o envolvimento de outras articulações.

O diagnóstico é feito com base na história clínica, alterações radiológicas e no estudo do líquido sinovial. O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido, sobretudo perante as alterações radiológicas, com a artrite reumatóide, artropatia microcristalina por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, artropatia neuropática e artrite séptica, pelo que a história clínica é fundamental nestes doentes. É importante fazermos o diagnóstico deste tipo de situações para podermos intervir de modo mais eficaz, por um lado com terapêutica anti-inflamatória mais agressiva do que na osteoartrose²⁸ e por outro identificarmos precocemente as complicações associadas.

Não há nenhuma terapêutica eficaz para o tratamento da síndrome de Milwaukee. A deposição de cristais, quer seja primária ou não, promove a activação de mediadores inflamatórios que provocam dor e destruição articular. Assim, o tratamento tem dois grandes objectivos: aliviar a dor permitindo a função normal da articulação e prevenir a acumulação de cristais e mediadores que promovem a destruição articular.²⁹

Esta doente iniciou terapêutica com AINE's e colchicina, que exerce também uma acção anti-inflamatória, quando se verificou uma agudização da doença, com dor mais intensa, tumefacção local e limitação nas actividades de vida diária.

Realizou artroclise³⁰ para remoção de mediadores inflamatórios e cristais, e uma infiltração intra-articular com 80 mg de acetato de metilprednisolona. Habitualmente, nestas situações, utiliza-se o hexacetonido de triamcinolona, pois a resposta induzida é mais eficaz e duradoura, mas neste caso não foi utilizado, por descontinuação do fármaco no mercado. Dada a ineficácia destas medidas, a doente foi orientada para a consulta de Ortopedia do nosso hospital, pensando que uma sinovectomia da membrana sinovial por via artroscópica possa aliviar a doente e atrasar a evolução da sua patologia.

Na tentativa de preservar a função articular, a doente foi inserida num programa de fisioterapia.

Conclusão

A síndrome do ombro de Milwaukee é uma causa rara de ombro doloroso. A sua etiologia é ainda desconhecida, embora os cristais de hidroxiapatite estejam envolvidos no processo de destruição articular. Não há nenhum tratamento eficaz para esta patologia e é necessário definir critérios de prognóstico assim como a sua contribuição no impacto global das artropatias microcristalinas.³¹

Bibliografia

1. Nguyen VD, Rapid destructive arthritis of the shoulder. *Skeletal Radiology* 1996; 25:107-112.
2. McCarty DJ, Adams R, "Milwaukee shoulder" revisited. *Journal of Rheumatology* 1989; 16: 668-669.
3. McCarty DJ, Halverson PB, Carrera GF et al, "Milwaukee shoulder"-association of microspheroids containing hydroxiapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. *Arthritis and Rheumatism* 1981; 24: 464-491.
4. Lequesne M, Fallut M, Coulomb R et al, L'arthropatie destructive rapide de l'épaule. *Révue du Rhumatisme* 1982; 49: 427-437.
5. Dieppe PA, Doherty M, MacFarlane DG et al, Apatite associated destructive arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1984; 23: 84-91.
6. Champion GV, McCrae F, Alwan I, Dieppe PA, Idiopathic destructive arthritis of the shoulder. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1988; 17: 232-245.
7. Cheung HS et al, Release of collagenase neutral protease and prostaglandins from cultured synovial cells by hydroxiapatite and calcium pyrophosphate dihydrate. *Arthritis and Rheumatism* 1981; 24: 1338-1344.
8. Halverson PB, Cheung HS, McCarty DJ, Enzymatic release of microspheroids containing hydroxiapatite crystals from the synovium and of calcium pyrophosphate dihydrate crystals from cartilage. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1982; 41: 527-531.
9. McCarthy GM, Westfall PR, Masuda I, Christopherson PA, Cheung HS, Mitchell PG, Basic calcium phosphate crystals activate human osteoarthritic synovial fibroblasts and induce matrix metalloproteinase-13 (collagenase 3) in adult porcine articular chondrocytes. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001 Apr; 60 (4): 299-406.
10. McCarty DJ, Crystals and arthritis. *Dis. Mon.* 1994 Jun; 40 (6): 255-299.
11. Dieppe PA, Watt I, Crystal deposition in osteoarthritis. An opportunistic event. *Clinics of the Rheumatic Diseases* 1985; 11: 367-391.
12. Halverson PB, Derfus B., Calcium crystal induced inflammation. *Current Opinion in Rheumatology* 2001; 13: 221-224.
13. Wortman RL, Veum JA, Rachow FW, Synovial fluid 5'-nucleotidase activity relationship to other purine catabolic enzymes and to arthropaties associated with crystal deposition. *Arthritis and Rheumatism* 1991; 34: 1014-1020.
14. Schumacher RH, Brandt KD, Crystal deposition diseases and osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 1989; 1: 283-285.
15. Terkeltaub RA, Ginsberg MH, The inflammatory reactions to crystals. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 1988; 14: 353-363.
16. Dayer JM, Evequoz V, Zavadil-Grob C et al, Effect of synthetic calcium pyrophosphate and hydroxiapatite crystals on the interaction of human blood mononuclear cells with chondrocytes, synovial cells and fibroblasts. *Arthritis and Rheumatism* 1987; 30: 1372-1381.
17. Pelletier JP, Dibattista TA, Rougley PJ, McCollum R, Martel-Pelletier J, Cytokines and inflammation in cartilage degradation. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 1993; 19: 545-567.
18. Pujol JP, Galera P, Redini F, Mauriel A, Loyal G, Role of cytokines in osteoarthritis: comparative effects of interleukin 1 and transforming growth factor b on cultured rabbit articular chondrocytes. *Journal of Rheumatology* 1991; 18 (Suppl. 27): 76-79.
19. Meng ZH, Hudson AP, Schumacher HR Jr, Baker JF, Baker DG, Monosodium urate, hydroxiapatite, and calcium pyrophosphate crystals induce TNF α expression in a mononuclear cell line. *The Journal of Rheumatology* 1997 Dec; 24(12): 2385-2388.
20. Reuben PM, Brogley MA, Sun Y, Cheung HS, Molecular mechanism of the induction of metalloproteinases 1 and 3 in human fibroblasts by basic calcium phosphate crystals role of calcium-dependent protein Kinase C- α . *Journal of Biological Chemistry* 2002 Feb. 8; (pub ahead of print).
21. Reuben PM, Wenger L, Cruz M, Cheung HS, Induction of matrix metalloproteinase 8 in human fibroblasts by basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate dihydrate crystals: effect of phosphocitrate. *Connective Tissue Research* 2001; 42(1): 1-12.
22. Sun Y, Wenger L, Brinckerhoff CE, Misra RR, Cheung HS, Basic calcium phosphate crystals induce matrix metalloproteinase 1 through the ras/mitogen-activated protein kinase/c-fos/AP-1/metalloproteinase 1 pathway. Involvement of transcription factor binding sites AP-1 and PEA-3. *Journal of Biological Chemistry* 2002 Jan 11; 277 (2): 1544-1552.
23. Brogley MA, Cruz M, Cheung HS, Basic calcium phosphate crystal induction of collagenase 1 and stromelysin

- expressin is dependent of a p42/44 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. *Journal of Cell Physiology* 1999 Aug; 180(2): 215-224.
24. Cheung HS, Calcium crystal effects on the cells of the joint: implications for pathogenesis of disease. *Current Opinion in Rheumatology* 12: 223-227.
 25. Halverson PB, Garancis JC, McCarty DJ, Histopathological and ultrastructural studies of synovium in Milwaukee shoulder syndrome—a basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1984, Oct; 43 (5): 734-741.
 26. Howell D, Diseases Due to the deposition of calcium pyrophosphate and hydroxiapatite, in Kelley, Harris, Ruddy, Sledge et al, *Textbook of Rheumatology*, Saunders second edition, 1985, Chapter 87, pp. 1398-1416.
 27. Borg EJ, Eggelmijer F, Jaspers PJ, Slee PH, Milwaukee shoulder associated with primary hyperparathyroidism. *Journal of Rheumatology* 1995 Mar; 22 (3): 561-562.
 28. Concoff AL, Kalunian KC, What is the relation between crystal and osteoarthritis? *Current Opinion in Rheumatology* 1999 Sep; 11 (5): 436-440.
 29. Schumacher RH, Crystal induced arthritis: an overview. *American Journal of Medicine* 1996 Feb 26; 100 (2A): 465-525.
 30. Fam AG, Calcium pyrophosphate crystal deposition di-

sease and other crystal deposition diseases. *Current Opinion in Rheumatology* 1995 Jul; 7 (4): 364-368.

31. Poor G, Crystal Arthritis. *Ballières Clinical Rheumatology* 1995 May; 9 (2): 397-406.
32. Fam A, What is new about crystals other than monosodium urate? *Current Opinion in Rheumatology* 2000, 12: 228-234.
33. Rosenthal A, Formation of calcium pyrophosphate crystals: biologic implications. *Current Opinion in Rheumatology* 2000; 12: 219-222.
34. Terkeltaub R, Clinical trials review: crystal deposition diseases. *Current Rheumatology Reports* 1999; 1:97-100.
35. McCarthy G, Crystal induced inflammation and cartilage degradation. *Current Rheumatology Reports* 1999; 1: 101-106.
36. Karponzas G, Terkeltaub R, New developments in the pathogenesis of articular cartilage calcification. *Current Rheumatology Reports* 1999; 1: 121-127.
37. Cheung HS, The role of crystals in articular tissue degeneration. *Current Rheumatology Reports* 1999; 1: 128-131.
38. Derfus B, Kurian J, Butter J, Daft L, Carrera G, Ryan L, Rosenthal A, The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees, *The Journal of Rheumatology* 2002; 29: 3, 570-574.

1. Denominação da especialidade farmacéutica: SALCAT **2. Composição qualitativa e quantitativa:** Spray nasal – 1 ml de solução contém: **Princípio activo:** Calcitonina sintética de salmão – SALCAT 100 - 1100 U.I. • SALCAT 200 - 2000 U.I. **3. Forma farmacéutica:** SALCAT possui as seguintes apresentações: Spray nasal em frasco de vidro contendo 2,85 ml para nebulização nasal doseado a 100 U.I./nebulização (21 nebulizações). Spray nasal em frasco de vidro contendo 1,2 ml de solução (7 nebulizações) e 2,1 ml de solução (14 nebulizações) doseado a 200 U.I./nebulização **4. Informações clínicas** **4.1. Indicações terapêuticas** Tratamento da osteoporose pós-menopáusia, Doença de Paget, Hipercalcemia, Tratamento da dor óssea por osteólise associada a doenças neoplásicas **4.2. Posologia e modo de administração** A calcitonina de salmão é expressa em unidades internacionais (U.I.). Antes da primeira utilização do spray nasal a bomba deverá ser pressionada, accionando o nebulizador 2 vezes antes da inserção na narina. Uma vez que isto se tenha efectuado na primeira utilização, o spray deverá ser conservado à temperatura ambiente e o conteúdo deverá consumir-se dentro de um mês. **Tratamento da osteoporose na menopausa:** 2 nebulizações de 100 U.I., ou uma nebulização de 200 U.I., de acordo com a gravidade da doença. **Doença de Paget** São recomendadas 2 nebulizações de 100 U.I. ou 1 nebulização de 200 U.I. Em alguns casos excepcionais podem ser necessárias 200 U.I., 2 vezes por dia, no início de tratamento. **Hipercalcemia Tratamento prolongado dos estados hipercalcémicos crónicos:** são necessárias 200 - 400 U.I. diariamente por via intranasal, administradas em várias doses. **Tratamento da dor óssea por osteólise** A posologia deverá adaptar-se às necessidades de cada doente. De modo geral, 200 - 400 U.I. pela via intranasal em doses repartidas. **4.3. Contra-indicações** SALCAT está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade à calcitonina de salmão. **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização** Visto a calcitonina de salmão ser uma proteína, deve ser considerada a possibilidade de uma reacção alérgica sistémica e tomadas as medidas para o tratamento rápido de uma reacção de hipersensibilidade. Antes do início de um tratamento com calcitonina devem ser feitos testes cutâneos, particularmente em indivíduos com suspeita de sensibilidade a esta calcitonina. Deve ser considerada a possibilidade de tetania hipocalcémica após a administração de calcitonina devendo haver sempre disponível uma injeção de cálcio, particularmente durante a administração das primeiras doses de calcitonina de salmão. Doentes recebendo tratamento crónico com calcitonina de salmão devem fazer exames periódicos do sedimento urinário, pois foram detectados cilindros granulosos e cilindros contendo células epiteliais tubulares renais em jovens voluntários acamados recebendo calcitonina de salmão, em um estudo do efeito do fármaco sobre a osteoporose da imobilização. A depuração da creatinina não foi alterada, não ocorreu proteinúria e o sedimento urinário voltou ao normal em 4 dias após a suspensão do medicamento. Até à data, nenhum outro investigador referiu esta reacção adversa. Sinais radiográficos da progressão evidente das lesões características da doença de Paget, possivelmente com perda da definição das margens periósticas devem ser cuidadosamente avaliadas para excluir a possibilidade de sarcoma osteogénico, visto a frequência deste tumor estar aumentada na doença óssea de Paget. A calcitonina de salmão tem sido raramente usada em crianças com doença de Paget juvenil, mas a relação entre estas alterações ósseas nas crianças e a doença de Paget em adultos ainda não foi estabelecida. Presentemente, não há dados suficientes sobre a eficácia e a segurança da calcitonina em crianças para defender o seu uso. **4.5. Interações medicamentosas e outras** Não são referidas na literatura. **4.6. Utilização em caso de gravidez e de lactação** Estudos de reprodução animal com calcitonina de salmão mostraram uma diminuição no peso do coelho ao nascer com doses de calcitonina 14 - 56 vezes a dose humana recomendada. Visto a calcitonina não atravessar a placenta, este efeito adverso fetal pode resultar dos efeitos metabólicos da calcitonina na mãe. Não se sabe se a calcitonina de salmão pode provocar danos no feto quando administrada à mãe. Por isso, o medicamento só deve ser usado durante a gravidez quando os potenciais benefícios justificarem os possíveis riscos para o feto. A calcitonina não inibe a lactação nos animais. Não se sabe se a calcitonina de salmão passa ao leite. No entanto, se passar e for ingerida por lactentes é possível que seja inactivada pelo tracto gastrointestinal e por isso, sem possibilidade de ser absorvida. No entanto, e como até à data ainda não foram feitos estudos para determinar a absorção gastrointestinal de calcitonina em lactentes, o medicamento deve ser administrado com precaução a lactantes. **4.7. Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas** Não há limitação ao uso deste medicamento nestas situações. **4.8. Efeitos indesejáveis** Os efeitos indesejáveis associados ao uso clínico da calcitonina de salmão são pouco frequentes e ligeiros. Ocasionalmente, os efeitos indesejáveis podem ser suficientemente severos para exigir uma suspensão do tratamento. Os efeitos adversos mais frequentes são os que envolvem o tracto gastrointestinal. Náusea transitória com ou sem vómitos é o efeito indesejável mais comum e é normalmente ligeiro e diminui ou desaparece ao longo do tratamento. Outros efeitos adversos gastrointestinais da calcitonina incluem anorexia, diarreia, desconforto epigástrico e dor abdominal. Também foi referida uma sensação gustativa anormal. Pode ainda verificar-se rubor facial, dos pavilhões auriculares, mãos e pés. O rubor pode ser minimizado pela administração do medicamento à hora de deitar. Também foi referida hipersensibili-

dade e formigueiro nas palmas das mãos e plantas dos pés. Também têm sido referidos ocasionalmente edema e "rash", incluindo uma erupção maculopapular, eritema e urticária. Durante os primeiros dias de administração da calcitonina, alguns doentes tiveram aumento da diurese e da eliminação urinária de sódio, que retomou os níveis basais após 5 - 7 dias de tratamento contínuo. Pode ocorrer aumento da frequência urinária. Podem formar-se, raramente, anticorpos contra a calcitonina humana durante um tratamento prolongado; contudo, anticorpos circulantes contra a calcitonina de salmão podem ocorrer em 30 - 50% dos doentes após 2 - 18 meses de tratamento. As concentrações de anticorpos não são, normalmente, clinicamente importantes, contudo, alguns doentes revelaram títulos elevados de anticorpos contra a calcitonina. Doentes com a doença de Paget tratados com calcitonina de salmão assemelham-se frequentemente a doentes diabéticos tratados, os quais, frequentemente desenvolvem títulos baixos de anticorpos ligados à insulina. Quando um indivíduo, que mostrou uma boa resposta inicial à calcitonina de salmão, tem uma "recaída", deve ser investigada a possibilidade de formação substancial de anticorpos. Deve ser utilizada uma avaliação clínica crítica ou determinados os títulos de anticorpos contra a calcitonina de salmão através de testes apropriados especializados. Outros efeitos adversos da calcitonina incluem dor de cabeça, arrepios, opressão no tórax, fraqueza, tonturas, congestão nasal e baixa amplitude respiratória. **4.9. Sobredosagem** Não são referidas situações de sobredosagem na literatura. **5. Propriedades farmacológicas** **5.1. Propriedades farmacodinâmicas** A calcitonina é uma das hormonas que regulam o metabolismo mineral e ósseo, actuando sobre o osso e sobre a homeostase do cálcio. Reduz consideravelmente a mobilização de cálcio ósseo nas situações de aumento excessivo da taxa de reabsorção e de formação ósseas como na doença de Paget, osteólises de origem maligna, bem como em algumas formas de osteoporose caracterizadas por um elevado metabolismo ósseo. A actividade dos osteoclastos é inibida e a função dos osteoblastos parece ser estimulada. A calcitonina inibe a osteólise e este efeito traduz-se por uma diminuição dos níveis do cálcio sérico. A calcitonina reduz as secreções gástrica e pancreática sem influenciar a motilidade gastrointestinal. Grupo farmacoterapêutico: IX.3.c - metabolismo do osso e homeostase do cálcio. Código ATC: H05BA01 - homeostasia do cálcio - preparações de calcitonina **5.2. Propriedades farmacocinéticas** SALCAT é uma calcitonina sintética de salmão absolutamente isenta de outras proteínas animais exógenas. A biodisponibilidade da calcitonina de salmão é boa quer seja administrada por via intramuscular ou por via subcutânea (cerca de 70%). As concentrações plasmáticas máximas atingem-se no espaço de 1 hora. A semi-vida de eliminação situa-se entre 70 e 90 minutos. A calcitonina de salmão e os seus metabolitos são eliminados por via renal numa percentagem da ordem dos 95% dos quais 2% estão sob a forma inalterada. O volume de distribuição é de 0,15 - 0,3 l/kg, a ligação às proteínas é de 30 - 40%. A biodisponibilidade de uma dose única de 100 U.I. da solução intranasal é de cerca de 40% relativamente a uma injeção intramuscular da solução injectável. As concentrações plasmáticas máximas atingem-se em 3 - 4 horas após administração intranasal. **5.3. Dados de segurança pré-clínica** A experimentação animal e os estudos clínicos mostraram que a calcitonina de salmão é a mais activa das calcitoninas isoladas até à data. **6. Informações farmacéuticas** **6.1. Lista de excipientes** **Spray nasal: (100 U.I.): 1 ml de solução contém:** Excipientes: Ácido cítrico monohidratado, Citrato de sódio dihidratado, Cloreto de sódio, Ácido clorídrico, Água para preparações injectáveis. **Spray nasal (200 U.I.): 1 ml de solução contém:** Excipientes: Cloreto de sódio, Ácido hidroclorídrico, Ácido cítrico monohidratado, Citrato de sódio dihidratado, Água para preparações injectáveis. **6.2. Incompatibilidades** Não são conhecidas. **6.3. Prazo de validade** 2 anos. **6.4. Precauções particulares de conservação** Conservar SALCAT spray nasal no frigorífico (± 5°C). Proteger da luz solar directa. Após a primeira utilização do SALCAT spray nasal, o medicamento deverá ser conservado à temperatura ambiente e o seu conteúdo deverá consumir-se no prazo de 1 mês. **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente** O spray nasal é acondicionado em frascos de vidro borossilicatado, neutro, incolor, tipo I e introduzidos em cartongagens próprias. **6.6. Instruções de utilização e de manipulação** Modo de utilização do spray nasal: 1. Retirar a protecção superior do aplicador. 2. Se se utilizar o spray pela primeira vez efectuar duas nebulizações para o ar mantendo o frasco na vertical. 3. Introduzir o aplicador, verticalmente, na narina e pressionar uma vez. 4. Após cada utilização, fechar o nebulizador com a protecção. **7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado** Pharmacia Corporation Laboratórios, Lda. Av. do Forte, nº 3. 2795-505 CARNAXIDE **8. Número da Autorização de Introdução no Mercado** 272 81 86 - Nebulizador nasal - 100 U.I./dose - 21 nebulizações (2,85 ml). 296 05 81 - Nebulizador nasal com 2,1 ml a 200 U.I./nebulização - 14 nebulizações **9. Data da primeira autorização ou renovação da AIM** 29 de Dezembro de 1995 **10. Data de revisão do texto** Dezembro de 2001 Medicamento sujeito a receita médica. **Preços:** SALCAT 100 U.I. - 21 Neb. P.V:P €41,82 ESTADO R.G. 70% €29,27 UTEnte R.G. €12,55 ESTADO R.E. 85% €35,55 UTEnte R.E. €6,27 • SALCAT 200 U.I. - 14 Neb. P.V:P €45,39 ESTADO R.G. 70% €31,77 UTEnte R.G. €13,62 ESTADO R.E. 85% €38,58 UTEnte R.E. €6,81