

TIOSULFATO DE SÓDIO 10% INTRALESIONAL PARA TRATAMENTO DA CALCINOSE EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA E DERMATOMIOSITE: SÉRIE DE CASOS.

10% INTRALESIONAL SODIUM THIOSULPHATE FOR CALCINOSIS TREATMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS AND DERMATOMYOSITIS: CASE SERIES.

Alessandro Ferroni **TONIAL**¹, Betânia **LONGO**¹, Thelma Larocca **SKARE**²,
Pedro Ming de **AZEVEDO**³, Patrícia **MARTIN**³.

Rev. Méd. Paraná/1602

Tonial AF, Longo B, Skare TL, Azevedo PM, Martin P. Tiosulfato de Sódio 10% Intralesional para Tratamento da Calcinoase em Pacientes com Esclerose Sistêmica e Dermatomiosite: Série de Casos. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):97-101.

RESUMO - INTRODUÇÃO: A calcinoase é uma complicação frequente da esclerose sistêmica e da dermatomiosite, resultando em dor local, contraturas, ulcerações, infecções secundárias e limitação funcional. Não há tratamento eficaz para calcinoase mas o tiosulfato de sódio tem se mostrado promissor. OBJETIVOS: Analisar a resposta terapêutica ao tiosulfato de sódio 10% intralesional nas calcinoses de pacientes com dermatomiosite e esclerose sistêmica. MÉTODOS: Estudo prospectivo, não controlado, incluindo 7 pacientes, totalizando 10 calcinoses, sendo um paciente com dermatomiosite e 6 com esclerose sistêmica. Desfechos primários: melhora da dor pela escala visual analógica e diminuição do maior e menor diâmetros das calcinoses ao raio-x. Desfechos secundários: melhora da qualidade de vida pelo SF12 (*Medical Outcomes Study Short Form 12*) e da função pelo HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). Resultados foram expressos em médias e as variáveis contínuas comparadas pelo teste *t-Student* ou pelo teste de *Wilcoxon*. RESULTADOS: Foram realizadas 2 a 8 aplicações intralesionais (média de 3,7), com média de 8,9mg de tiosulfato por injeção a intervalos de 13 a 56 dias, com intervalo médio de 19 dias. Todos os pacientes relataram melhora da dor, porém esse resultado não foi significativamente estatístico. Não houve redução do diâmetro das calcinoses, nem melhora da qualidade de vida ou funcional. CONCLUSÃO: Baixas doses de tiosulfato de sódio administradas por injeções intralesionais, em intervalos médios de 19 dias, em número limitado de aplicações, não foram efetivas para o tratamento da calcinoase.

DESCRITORES - Calcinoase, Esclerose sistêmica, Dermatomiosite.

INTRODUÇÃO

A calcinoase caracteriza-se pela deposição de cálcio em tecidos moles, principalmente na derme, na ausência de alterações nos níveis séricos de cálcio e de fosfato. Ocorre em associação com doenças difusas do tecido conjuntivo, principalmente na esclerose sistêmica, podendo atingir 22 a 40% dos pacientes. Pode aparecer, ainda, na dermatomiosi-

te, afetando de 5 a 10% dos adultos e até 30% das crianças com essa doença.¹⁻⁴

Os depósitos de cálcio localizam-se preferencialmente nas polpas digitais, superfícies extensoras das articulações e áreas de trauma como as nádegas, podendo causar dor, inflamação e ulceração local. Podem, ainda, levar à infecção secundária e contraturas, as quais causam atrofia muscular e limitações funcionais.⁵ Assim sendo, salienta-se o

Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

1 - Médicos residentes do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie. Curitiba, PR.

2 - Profa reumatologia da Faculdade Evangélica Mackenzie. Curitiba, PR.

3 - Preceptores do Ambulatório de Vasculites. Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie. Curitiba, PR.

grande impacto dessa condição na qualidade de vida dos pacientes, evidenciando a importância de um tratamento adequado.⁶ Entretanto, até o momento, nenhum estudo randomizado mostrou um tratamento eficaz no controle das calcinose.⁷

Uma vez que a calcinose se caracteriza pela presença de cristais de cálcio nos tecidos, uma forma de tratamento proposta é a solubilização desses cristais. Nesse contexto, o tiosulfato de sódio, ligando-se ao cálcio presente no tecido e formando cristais de tiosulfato de cálcio, que é 250 a 100.000 vezes mais solúvel do que os outros sais de cálcio, pode levar a dissolução dos depósitos pré-existentes e evitar precipitações adicionais.⁸ Além deste efeito quelante, o tiosulfato de sódio parece ter uma ação vasodilatadora e antioxidante, o que, em última instância, reduziria as espécies reativas de oxigênio, aumentando a disponibilidade da fetuína A, inibidor da calcificação extra-óssea, e diminuindo a síntese de proteínas GLA, que predispõem à calcificação ectópica.⁹ De fato, relatos e séries de casos sugeriram boa resposta às soluções e cremes contendo tiosulfato de sódio em concentrações variando de 10 a 25% no tratamento da calcinose associada à esclerose sistêmica e dermatomiosite.^{8,10} A via de administração intralesional parece ser uma alternativa potencialmente eficaz para aqueles pacientes que não respondem ao tratamento com creme ou solução.¹⁰⁻¹⁴

Dessa forma, o objetivo do presente estudo é descrever uma série de casos nos quais o tiosulfato de sódio intralesional a 10% foi utilizado como forma de tratamento da calcinose em pacientes com esclerose sistêmica e dermatomiosite.

MÉTODOS

Esta análise foi realizada de maneira prospectiva e não controlada em sete pacientes consecutivos com calcinose, em seguimento no ambulatório de esclerose sistêmica e dermatomiosite de um único Serviço de Reumatologia. Após aprovação do comitê de ética em pesquisa local sob 2.270.626, esses pacientes receberam esclarecimentos sobre o tratamento e natureza do estudo e foram convidados a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Todos os indivíduos tinham idade ≥ 18 anos, com diagnóstico de dermatomiosite (critérios de Bohan e Peter de 1975)¹⁵ ou esclerose sistêmica (critérios do ACR/EULAR 2013)¹⁶ e presença de calcinose. Foram excluídos pacientes com infecção cutânea próxima ao local da aplicação. Também foram excluídas gestantes e pessoas sem capacidade intelectual para entender o TCLE.

Os desfechos primários observados foram a melhoria da dor, avaliada por meio da escala visual analógica (EVA) de zero a 100mm (onde 0 significa ausência de dor e 100 o pior cenário) e a melhora clínica e radiológica. O controle radiológico foi realizado por raio-x simples no início e ao término do tratamento, tendo

sido realizados no mesmo serviço de radiologia, e nas mesmas incidências. As imagens foram avaliadas por dois reumatologistas que desconheciam a ordem cronológica dos exames ou a quem pertenciam. Na ocasião, foram avaliadas medidas dos maiores e menores eixos das lesões ao exame de imagem. Para o controle da resposta clínica, as lesões foram medidas e fotografadas antes de cada aplicação e ao final do protocolo. Como desfecho secundário estudou-se a melhoria da qualidade de vida avaliada por meio do SF 12 (*Medical Outcomes Study Short Form 12*) e melhora funcional avaliada por meio do HAQ (*Health assessment questionnaire*).¹⁷

Paralelamente foram solicitadas dosagens de cálcio sérico antes de cada aplicação e ao término do tratamento. Eventuais eventos adversos foram reportados.

O protocolo de tratamento consistiu em injeções intralesionais seriadas de tiosulfato de sódio a 10% na base da lesão de calcinose, com aplicação em leque, em dose proporcional ao tamanho da área acometida. O intervalo de aplicação proposto foi de 15 ± 7 dias durante 8 ± 2 semanas, com a possibilidade de se estender o protocolo nos pacientes em que se observasse resposta parcial. Todas as aplicações foram realizadas pelo mesmo pesquisador.

Os dados foram analisados por meio do pacote estatístico SPSS versão 20.0. As médias e os intervalos foram utilizados para descrição dos resultados. As variáveis contínuas foram comparadas antes e ao término do tratamento por meio do teste *t* para amostras pareadas quando houve concordância com a distribuição normal. Em caso de não concordância, as variáveis contínuas foram comparadas pelo teste de Wilcoxon. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo sete pacientes, um com diagnóstico de dermatomiosite e seis com esclerose sistêmica, com calcinose em diversos sítios, incluindo falange distal (n=3), orelha (n=1), cotovelo (n=3) e perna (n=3). Dois pacientes apresentavam mais de uma área de calcinose.

A paciente com dermatomiosite havia sido diagnosticada cinco anos antes do estudo, e no momento do tratamento foi considerada inativa tanto quanto à atividade muscular quanto atividade cutânea da doença e estava em uso de hidroxiquina 400mg/dia e metotrexate 25mg/semana. Apresentava duas calcinose localizadas em região medial da perna. Dentre os pacientes com esclerose sistêmica, 50% apresentavam a forma sistêmica cutâneo limitada, 71,42% revelavam fenômeno de Raynaud no momento do protocolo e 50% já haviam manifestado úlceras digitais. As demais características clínicas e laboratoriais podem ser observadas nas tabelas 1 e 2.

TABELA 1 – DESCRIÇÃO DOS PACIENTES COM CALCINOSE, TRATADOS COM TIOSSULFATO DE SÓDIO 10%

Doença	Idade (anos) Gênero	Localização	Tratamento	Dose Infundida	EVA	Calcinose (mm)	Tamanho Pós infusão (mm)
DM	33, F	Perna	3 infiltrações com intervalos 15 dias	2mg por lesão	1 → 0	1,1 x 0,5 e 0,8 x 0,7	1,1 x 0,6 e 0,6 x 0,3
ESCL	67, F	Falange distal da mão e co- tovelo	2 infiltrações com intervalos 15 dias	5mg falange distal e 12mg no cotovelo	8 → 6	1,6 x 0,9 e 1,2 x 0,5	1,4 x 0,8 e 1,2 x 0,4
ESCL	55, F	Cotovelo e perna	3 infiltrações com intervalos médios 15 dias	10mg cotovelo e 20mg perna	0 → 0	2,5 x 0,3 e 2,3 x 0,5	2,5 x 0,4 e 2,3 x 0,5
ESCL	67, F	Falange distal da mão	8 infiltrações com intervalo médio de 15,8 dias	9,1 mg em média por infiltração	5 → 2	1,6 x 1,1	1,7 x 1,1
ESCD	52, F	Orelha	3 infiltrações com intervalos de 23 dias	7,6 mg em média por infiltração	7 → 2	0,5 x 0,5	0,5 x 0,4
ESCD	56, F	Falange distal da mão	4 infiltrações com intervalos médio de 12,5 dias	7,5 mg em média por infiltração	6 → 6	2,5 x 1,5	2,3 x 1,5
ESCD	62, M	Cotovelo	3 infiltrações com intervalos de 30 dias	17,5 mg em média por infiltração	0 → 0	13,2 x 8,1	13,4 x 8,1

DM = DERMATOMIOSITE; ESCL = ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEO LIMITADA; ESCD = ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEO DIFUSA; EVA = ESCALA VISUAL ANALÓGICA; F=FEMININO; M=MASCULINO

TABELA 2 – PERFIL CLÍNICO E ANTICORPOS DOS PACIENTES COM CALCINOSE TRATADOS COM TIOSSULFATO DE SÓDIO 10% .

	ESCL N acometidos (total)	ESCD N acometidos (total)	DM N acometidos (total)
Fenômeno de Raynaud	2 (3)	3 (3)	-
Acrosteólise	1 (3)	1 (3)	-
Úlcera Digital	2 (3)	1 (3)	-
Microstomia	2 (3)	1 (3)	-
Hipertensão Arterial Pulmonar	1 (3)	-	-
Doença Pulmonar Intersticial	1 (3)	2 (3)	-
Acometimento esofágico	3 (3)	3 (3)	-
Tabagista	1 (3)	-	-
Anti-Scl 70	1 (3)	-	-
Anti-Centrômero	2 (3)	-	-
Uso prévio/atual de ciclofosfamida	-	1 (3)	-
Uso prévio ou atual de micofenolato de mofetila	2 (3)	1 (3)	1 (1)
Uso prévio/atual de metotrexato	3 (3)	3 (3)	1 (1)

N: NÚMERO. ESCL: ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA LIMITADA. ESCD: ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA DIFUSA. DM: DERMATOMIOSITE.

Em cada paciente foram realizadas 2 a 8 (média 3,7) aplicações intralesionais de tiosulfato de sódio a 10%. Em cada aplicação foi injetado de 2 a 25mg (média 8,9mg). A resistência mecânica à injeção do líquido foi uma dificuldade técnica encontrada, e muitas vezes limitou a aplicação da medicação. O intervalo médio entre cada aplicação foi de 19 dias, variando entre 13 e 56 dias, e a média de tempo entre o início e término do tratamento foi de 7,3 semanas, variando entre 2 e 18 semanas. Em uma das pacientes, com calcinose na falange distal do segundo quirodáctilo direito, fez-se um protocolo prolongado de aplicações tendo em vista melhora sintomática importante, sendo que foram aplicadas 8 injeções locais de tiosulfato de sódio 10%, com seguimento por 127 dias.

Em relação aos desfechos primários, houve redu-

ção no nível de dor medido pelo EVA em 57,1% dos pacientes (variação 0 a 5 pontos), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,109$). Também não se observou redução significativa no tamanho das lesões, nem clínica nem radiograficamente. Porém, foi notável que, em quatro casos os examinadores concordaram com uma aparente e subjetiva diminuição na densidade da calcificação ao raio-x após o tratamento.

Quanto aos desfechos secundários, não houve melhora dos componentes físico e psicológico do questionário de qualidade de vida após o término do tratamento ($p=0,665$ e $p=0,428$ respectivamente). A análise da função, por meio do HAQ, também não evidenciou evolução significativa ($p=0,365$).

Da mesma maneira não se observou diferença estatística entre as dosagens de cálcio iônico sérico pré e

pós tratamento ($p=0,595$).

É importante ressaltar que nenhum paciente apresentou complicações locais que incluíssem hiperemia, edema, infecção secundária, sangramento, piora da dor, fistulização ou drenagem de material calcificado. Um paciente, entretanto, apresentou descompensação clínica de insuficiência cardíaca congestiva, entre a primeira e segunda aplicação, necessitando de internação hospitalar. Esse mesmo paciente pediu para ser retirado do protocolo devido à dor intensa durante a terceira injeção. Entretanto, os outros pacientes relataram apenas uma sensação fugaz de queimação no momento da injeção.

DISCUSSÃO

No presente estudo, injeções intradérmicas de tiossulfato de sódio a 10%, realizadas a intervalos médios de 19 dias, não foram eficazes em melhorar significativamente a dor, a qualidade de vida, a função ou o diâmetro das calcinose em uma coorte de sete pacientes com esclerose sistêmica e dermatomiosite. Embora os pacientes tenham reportado alívio da dor já nas primeiras aplicações, que persistiu durante todo o período de análise, a melhora do EVA não foi estatisticamente significativa. Esse achado é discordante de relatos de casos previamente publicados, nos quais foram encontradas melhoras significativas da dor associada a calcinose de diferentes etiologias com uso de tiossulfato tópico ou endovenoso.^{12, 13} É possível que essa discordância seja secundária ao tamanho limitado da nossa amostra.

Acredita-se que a dor no local da calcinose possa ser secundária a uma isquemia local dos tecidos.⁹ Nesse caso, é possível que o efeito rápido na melhora da dor, referido por nossos pacientes e descrito por outros autores,¹¹⁻¹³ seja mediado por um efeito vasodilatador e antioxidante do tiossulfato de sódio. Isso justificaria a dissociação da melhora clínica da radiológica, uma tendência em nossa amostra.

Uma série de casos, descrita por Baumgartner-Nielsen et al.¹³, mostrou redução de 67% do tamanho das lesões em 4 semanas, e 90% em 12 semanas. Há relatos de regressão em 6 a 21 meses após o início do tratamento.¹² Em nosso estudo não observamos diminuição do diâmetro nas lesões de nossos pacientes, o que pode ser justificado pela curta duração da intervenção, uma vez que apenas um de nossos pacientes completou 3 meses de tratamento, sendo os demais tratados por um período inferior a 2 meses. A aparente

diminuição da densidade radiográfica de algumas imagens corrobora com essa hipótese, o que nos leva a crer que, caso o tratamento tivesse sido prolongado, as calcinose pudessem se dissolver.

Outros fatores que podem ter contribuído para a ausência de diminuição no diâmetro da calcinose, além do tempo total de tratamento, foi o intervalo entre as injeções. No presente estudo, o intervalo entre as aplicações foi em torno de 19 dias, com mínimo de 13 dias, enquanto que nos trabalhos que utilizaram a mesma medicação em apresentação tópica as aplicações foram diárias,^{8,10} e nos demais que utilizaram injeções intralesionais as aplicações foram semanais.¹¹⁻¹³

Finalmente, a dose de tiossulfato administrada em cada aplicação foi, em nosso trabalho, próxima a 9mg, enquanto em uma série de casos em que houve redução das lesões a dose variou de 12,5 a 275mg para cada injeção.¹³ Doses ainda maiores, em torno de 3g por semana, podem eventualmente ser utilizadas.¹² Um estudo retrospectivo que avaliou 14 pacientes que usaram tiossulfato de sódio endovenoso contra calcifilaxia mostrou que aqueles que receberam doses mais baixas obtiveram menores respostas.¹⁸

Outros autores relataram casos de infecção após as injeções.^{12,13} Em oposição, em nosso trabalho não ocorreu nenhuma complicação infecciosa em um total de 26 infusões. Por outro lado, um dos pacientes apresentou descompensação de uma insuficiência cardíaca pré-existente. Embora sobrecarga de sódio possa levar à hipervolemia e à descompensação cardíaca, acreditamos que tal desfecho não tenha sido provocado pelas aplicações. Nosso paciente, próximo a este evento, recebeu apenas 1ml de tiossulfato de sódio, o que equivale a 1,2mmol de sódio.¹⁹ Essa quantidade não justificaria o quadro clínico.

CONCLUSÃO

Não existe tratamento comprovadamente eficaz contra a calcinose da esclerodermia e dermatomiosite. Frente a morbidade dessa manifestação, novas opções terapêuticas são muito bem-vindas. O presente trabalho encontrou uma tendência não estatisticamente significativa de melhora da dor com o uso de injeções intralesionais de tiossulfato de sódio a 10%. Sugere-se que futuras pesquisas com essa substância e via de aplicação utilizem intervalos menores, além de concentrações e duração maiores do que a utilizada no presente protocolo.

Tonial AF, Longo B, Skare TL, Azevedo PM, Martin P. 10% Intralesional Sodium Thiosulphate for Calcinosis Treatment in Patients with Systemic Sclerosis and Dermatomyositis: Case Series. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):97-101.

ABSTRACT - BACKGROUND: Calcinosis is a frequent complication of systemic sclerosis and dermatomyositis, resulting in local pain, contractures, ulcerations, secondary infections and functional limitations. There is no effective treatment for calcinosis, but sodium thiosulphate has shown to be promising. OBJECTIVE: To analyze the therapeutic response to 10% intralesional sodium thiosulphate on calcinosis of patients with dermatomyositis and systemic sclerosis. METHODS: Non-controlled prospective study, with 7 patients and 10 calcinosises, of which one had dermatomyositis and six had scleroderma. Primary outcomes: improvement in the pain by the visual analogue scale, and a decrease in both diameters (biggest and smallest) of calcinosises on X-ray. Secondary outcomes: improvement in quality of life by SF12 (Medical Outcomes Study Short Form 12), and of function by HAQ (Health Assessment Questionnaire). Results were expressed as means; continuous variables were compared by the t-Student test or by the Wilcoxon test. RESULTS: Two to 8 intralesional applications were performed (mean of 3.7), with mean of 8.9mg of thiosulphate per injection, at 13-56 days intervals (mean of 19 days). All patients reported improvement in pain, albeit such result was not statistically significant. There was no reduction in the diameters of calcinosises, nor there were quality of life or functional improvements. CONCLUSION: Low doses of sodium thiosulphate, administered through intralesional injections, in mean intervals of 19 days, in a limited number of applications, were not effective for calcinosis treatment.

KEYWORDS - Calcinosis, Systemic sclerosis, Dermatomyositis.

REFERÊNCIAS

- Bolman N, Slobodin G, Rozembubbaum M. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34:805-12.
- Torres C, Belmont R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity.* 2006; 39:205-15.
- Valenzuela A, Cuomo G, Sutton E, Gordon J, Spiera R, Rodriguez-Reyna T, et al. Frequency of calcinosis in a multicenter international cohort of patients with systemic sclerosis: a scleroderma clinical trials consortium study. 13th International Workshop on Scleroderma Research August 2013; Boston, Massachusetts, 2013.
- Bartoli F, Fiori G, Braschi F, Amanzi L, Bruni C, Bellando-Randone, et al. Calcinosis in systemic sclerosis: subsets, distribution and complications. *Rheumatology* 2016; 55: 1610-14.
- Chander S, Gordon P. Soft tissue and subcutaneous calcification in connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24:158-64.
- Kallen MA, Mayes MD, Kriseman YL, de Achaval SB, Cox VL, Suarez-Almazor ME, et al. The symptom burden index: development and initial findings from use with patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2010; 37(8):1692-8.
- Dubos M, Ly K, Martel C, Fauchais AL. Is rituximab an effective treatment of refractory calcinosis? *BMJ Case Rep.* 2016. doi: 10.1136/bcr-2015-213179.
- Wolf EK, Smidt AC, Laumann AE. Topical sodium thiosulfate therapy for leg ulcers with dystrophic calcification. *Arch Dermatol.* 2008; 144:1560-2.
- Hayden MR, Goldsmith DJA. Sodium Thiosulfate: New Hope for the Treatment of Calciophylaxis. *Semin Dial.* 2010;23:258-62.
- Del Barrio-Díaz P, Moll-Manzur C, Álvarez-Velaz S, Vera-Kellet C. Topical sodium metabisulfite for the treatment of calcinosis cutis: A promising new therapy. *Br J Dermatol.* 2016; 175:608-11.
- Smith JP. Intradermal sodium thiosulfate for exophytic calcinosis cutis of connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:146-7.
- Goossens J, Courbebaisse M, Caudron E, Bahans C, Vacquerie V, Melchior J, et al. Efficacy of intralesional sodium thiosulfate injections for disabling tumoral calcinosis: Two cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:451-5.
- Baumgartner-Nielsen J, Olesen AB. Treatment of skin calcification with sodium thiosulfate: a case series. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96: 257-8.
- Gunasekera NS, Maniar LEG, Lezcano C, Laga AC, Merola JF, et al. Intralesional sodium thiosulfate treatment for calcinosis cutis in the setting of lupus panniculitis. *JAMA Dermatol.* 2017;153:944-5.
- Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore).* 1977;56:255-86.
- Hoogen FVD, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2013; 65:2737-47.
- Loza E, Abásolo L, Jover JA, Carmona L. Burden of disease across chronic diseases: a health survey that measured prevalence, function, and quality of life. *J Rheumatol.* 2008;35:159-65.
- Noureddine L, Landis M, Patel N, Moe SM. Efficacy of sodium thiosulfate for the treatment for calciophylaxis. *Clin Nephrol.* 2011;75:485-90.
- Generali JA, Cada DJ. Sodium Thiosulfate: Calciophylaxis. *Hosp Pharm.* 2015; 50:975-7.