

# Atualização Terapêutica

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OSTEOPOROSE E UTILIZAÇÃO DO HORMÔNIO DA PARATIREÓIDE

PHARMACOLOGIC TREATMENT OF OSTEOPOROSIS AND PARATHYROID HORMONE USE

DANIELA CASTELO AZEVEDO\*, FABIANA DE MIRANDA MOURA\*\*, ESTEVÃO ALVES VALLE\*\*\*, ADRIANA M. KAKEHASI\*\*\*\*

### RESUMO

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico sistêmico, de evolução silenciosa, cuja principal consequência é o aumento do risco de fraturas. Decorre do desequilíbrio entre a formação e a reabsorção ósseas, por favorecimento da última. Acomete mais frequentemente mulheres na pós-menopausa, estimando-se que 30% daquelas com mais de 50 anos terão osteoporose. Nesse grupo de pacientes, o risco de fratura de fêmur é de 17,4% para o tempo restante da vida. Várias drogas têm se mostrado eficazes em aumentar a massa óssea e diminuir o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais. Até o desenvolvimento do paratormônio como agente terapêutico para a osteoporose, todas as drogas em uso tinham a inibição da reabsorção óssea como mecanismo de ação, fato que limitava o resultado terapêutico, sobretudo em casos mais graves ou não-responsivos. Este artigo faz uma revisão sobre o tratamento farmacológico da osteoporose, enfatizando o emprego do paratormônio.

**Palavras-chave:** Osteoporose/quimioterapia; Teriparatida/uso terapêutico; Agentes Conservadores da Densidade Óssea/uso terapêutico.

### INTRODUÇÃO

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico que se caracteriza por redução da massa e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com conseqüente aumento da sua fragilidade e susceptibilidade a fraturas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu, em 1994, critérios para definição de osteoporose, com base na densidade óssea. O diagnóstico é dado quando a densidade óssea é igual ou ultrapassa valores inferiores a 2,5 desvios-padrão do esperado para adultos jovens e saudáveis.<sup>1</sup> É classificada em primária e secundária. A osteoporose primária geralmente ocorre em idosos e em mulheres após a menopausa e a secundária da associação com condições clínicas, sobretudo o uso de medicações e doenças crônicas inflamatórias.

Utilizando-se o critério proposto pela OMS, estima-se que existam mais de 10 milhões de pessoas com osteoporose e mais de 18 milhões com baixa massa óssea nos Estados Unidos. No ano de 2015, esses números passarão para 15 e 27 milhões, respectivamente.<sup>2</sup> No Brasil, estima-se que 30% das mulheres após a menopausa irão desenvolver osteoporose, sendo esse número próximo dos cinco milhões. Metade delas irá sofrer fraturas, inclusive do colo do fêmur; e aproximadamente 700.000 deverão morrer de complicações. Pode-se inferir, portanto, que a osteoporose é importante fator de morbimortalidade no nosso país.<sup>3</sup>

### TRATAMENTOS DISPONÍVEIS

Todo tratamento para a osteoporose visa à redução do risco de fraturas e, secundariamente, ao aumento da massa óssea. Para tanto, baseia-se em modificações do estilo de vida e dieta, além do uso de medicamentos.

Apesar de mais de 50% do pico de massa óssea ser geneticamente determinado<sup>4</sup>, fatores ambientais interferem na sua aquisição, dos quais se ressaltam a nutrição e a atividade física. Recomenda-se a realização de atividade física regular<sup>5</sup> e aporte de cálcio e vitamina D em níveis adequados.<sup>6</sup> Outra prevenção é a cessação do tabagismo.<sup>7</sup> Além das medidas não medicamentosas, deve-se cuidar para que a paciente viva em ambiente com risco de quedas minimizado. Isso significa boa iluminação, calçados adequados e medidas para manutenção de máxima acuidade visual.

O tratamento medicamentoso inclui drogas que agem sobre a reabsorção óssea e, portanto, devem ser usadas por tempo prolongado. Apesar do ganho de massa óssea variável em coluna vertebral e fêmur, o mais importante a ser observado para qualquer agente terapêutico é seu efeito sobre a diminuição do risco de fraturas. A seguir, algumas considerações sobre essas opções.

### Terapia de reposição hormonal

A mulher inicia a perda de massa óssea no final da terceira e início da quarta década de vida, mas após a menopausa esse processo se acelera. Estima-se que essa fase de perda óssea rápida represente 50% da perda óssea vertebral na vida das mulheres.<sup>8</sup> A presença de estrogênio está relacionada à inibição dos osteoclastos, inibição de citocinas que estimulam a reabsorção óssea e o efeito anabólico sobre os osteoblastos.<sup>9,10</sup> Em sua ausência, como ocorre no período pós-menopausa, esses fatores passam a privilegiar a reabsorção óssea. Assim, a terapia de reposição hormo-

\* Médica Reumatologista

\*\*Residente em Reumatologia do Hospital do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG)

\*\*\*Residente em Geriatria do Hospital do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG)

\*\*\*\*Médica Reumatologista, Mestre em Medicina, Preceptora da Residência de Reumatologia do Hospital do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) Trabalho realizado no Hospital do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG)

Endereço para correspondência:

Daniela Castelo Azevedo

Rua Padre Marinho, 480/1102. Belo Horizonte-MG; Cep: 30140-040

e-mail: castzevedo@ig.com.br

nal (TRH) pode prevenir a perda óssea que ocorre após a menopausa e diminuir o risco de fraturas.<sup>11</sup>

No entanto, recentemente, trabalhos demonstram aumento do risco de doença arterial coronariana nas mulheres submetidas à reposição hormonal<sup>12,13</sup>, limitando seu uso para a prevenção da osteoporose.

### Cálcio e vitamina D

Em estudos controlados para tratamento da osteoporose com outras drogas, o cálcio e a vitamina D são incluídos tanto no grupo placebo quanto no grupo de tratamento. A análise da densidade mineral basal e dos marcadores bioquímicos basais dos pacientes ao início e ao final dos estudos demonstra, mesmo nos grupos placebo, aumento de 1% a 2% na densidade óssea depois de três a quatro anos de tratamento e diminuição de 10% a 20% nos marcadores turnover ósseo após três a quatro meses de tratamento.

A combinação de cálcio e vitamina D é aceitável como tratamento adjuvante e como prevenção da osteoporose. Parece causar efeito significativo em termos de prevenção primária de fraturas em idosos.<sup>14</sup> Nos casos da prevenção secundária, essa conduta ainda é questionada.<sup>15-17</sup>

### Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são derivados dos pirofosfatos, moléculas que inibem a precipitação do carbonato de cálcio. Têm atividade anti-reabsortiva óssea por diminuir a atividade dos osteoclastos e aumentar seu apoptose.

O alendronato<sup>18,19</sup> e o risedronato<sup>20-22</sup> reduzem o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres com osteoporose após 12 a 18 meses de tratamento. Também podem ser usados para tratar e prevenir a osteoporose induzida por corticóides.<sup>23,24</sup> Em homens com osteoporose, o alendronato demonstrou aumentar a massa óssea da coluna vertebral e colo do fêmur e diminuir a incidência de fraturas.<sup>25</sup>

### Raloxifeno

O raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio, possuindo as funções exercidas por esse hormônio na formação óssea. O estudo MORE<sup>26</sup> (*Multiple Outcomes of Raloxifeno Evaluation*) avaliou a eficácia do uso do raloxifeno nas mulheres pós-menopausa. Houve preservação da massa óssea após três anos de tratamento, redução do turnover ósseo e redução da incidência de fraturas vertebrais com o uso da medicação, com benefício ligeiramente maior com a dose de 120mg/dia. Não se verificou aumento da incidência de câncer de mama no grupo tratado. Não houve evidência de redução da incidência de fraturas não-vertebrais. A grande desvantagem foi a constatação do aumento da frequência de eventos tromboembólicos com o uso da medicação.

### Calcitonina

A calcitonina é um hormônio com propriedades hipocalcêmicas e hipofosfatêmicas que atua fisiologicamente como antagonista do paratormônio, ao inibir a atividade dos osteoclastos. Além do seu efeito anti-reabsortivo, apresenta efeito analgésico, podendo ser usada para alívio de fraturas patogênicas.<sup>27</sup> O uso de calcitonina *spray* nasal em mulheres na pós-menopausa com osteoporose está associado à redução de 33% a 36% do risco de novas fraturas vertebrais, mesmo sem efeito substancial na densidade mineral óssea.<sup>28,29</sup>

### Ipriflavona

A ipriflavona, que havia demonstrado diminuir a reabsorção óssea e estimular a atividade osteoblástica *in vitro*, não se mostrou eficaz em estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado em mulheres com osteoporose na pós-menopausa. Além disso, foi observada linfopenia após seis meses de uso da droga, que perdurou em algumas pacientes por até dois anos, mesmo após sua suspensão.<sup>30</sup>

### Fluoreto de sódio

O fluoreto de sódio foi um dos primeiros agentes anabólicos usados no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Seu possível efeito em alterar a qualidade da estrutura óssea, predispondo a fraturas, faz com que seu uso não seja recomendado.<sup>31</sup>

## USO DO PARATORMÔNIO NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

O paratormônio (PTH) é um dos hormônios responsáveis pela homeostasia do cálcio e do fósforo.<sup>32</sup> Há algum tempo, observou-se que a administração intermitente do PTH exerce efeito anabólico no osso trabecular.<sup>33</sup> Esse efeito é contrário ao que ocorre na exposição continuada ao hormônio, como no hiperparatireoidismo primário, em que há predominância da ação catabólica, ocorrendo reabsorção óssea. Ao contrário dos medicamentos até então utilizados no tratamento da osteoporose, que inibem a reabsorção óssea, o PTH leva à recomposição da massa óssea.

## MECANISMO DE AÇÃO E FARMACOLOGIA CLÍNICA

A teriparatida (PTH 1-34) é o polipeptídeo de 34 aminoácidos, obtido por técnica de DNA recombinante e que contém os mesmos aminoácidos da região aminoterminal (1 a 34) do hormônio das paratireóides. Sua molécula é

idêntica à fração biologicamente ativa do PTH endógeno.<sup>34</sup> Liga-se ao receptor de PTH acoplado à proteína G com afinidade semelhante à do hormônio endógeno. Estimula a ação dos osteoblastos responsáveis pela formação óssea, aumentando, assim, a formação de osso novo. É possível que esse estímulo ocorra a partir da inibição do apoptose dessas células e do estímulo à passagem de pré-osteoblastos a osteoblastos.<sup>35</sup> A administração intermitente da teriparatida aumenta a massa óssea trabecular, sem alteração no osso cortical.<sup>36</sup>

O medicamento é usualmente administrado por via subcutânea na dose de 20 mcg/dia, atinge o pico sérico em aproximadamente 30 minutos, estando os níveis sanguíneos indetectáveis após cerca de três horas. A injeção pode ser aplicada na parede abdominal ou na coxa, não havendo acúmulo do medicamento no organismo. A presença de insuficiência cardíaca ou disfunção renal não interfere na farmacodinâmica da teriparatida, não sendo necessária correção da dose. É metabolizado no fígado, na célula de Kupffer, podendo ser usado nos pacientes com disfunção hepática. A droga pode ser usada em mulheres na pós-menopausa e em homens, independentemente da idade, peso corporal, concomitância com tabagismo e etilismo.<sup>37-39</sup>

## ESTUDOS CLÍNICOS

Em 1980, Reeve *et al.*<sup>40</sup> descreveram que pacientes com osteoporose tratados com doses intermitentes de teriparatida por via subcutânea apresentavam aumento da massa de osso trabecular. Esse fato desencadeou outros estudos para avaliar-se a ação anabólica do PTH e seu emprego no tratamento da osteoporose.<sup>41,42</sup> O maior estudo realizado até o momento com esse fim foi feito por Neer *et al.*<sup>43</sup> Seu objetivo era testar a hipótese de que a teriparatida poderia aumentar a massa óssea e prevenir fraturas em mulheres pós-menopausadas com osteoporose, tendo uma ou duas fraturas vertebrais não traumáticas preexistentes. Foi um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado, realizado com 1.637 mulheres, no qual se avaliaram três grupos que utilizaram injeções subcutâneas diárias de 20 mcg de teriparatida, 40 mcg de teriparatida ou placebo, por um período médio de 18 meses. Todas as pacientes receberam cálcio (1g/dia) e vitamina D (400 a 1200UI/dia).

Os resultados do estudo apontaram aumento da densidade óssea, redução da incidência de uma ou mais novas fraturas vertebrais, inclusive de casos moderados a graves (isto é, com diminuição na altura da vértebra de 26% ou mais) nos grupos tratados, com discreto efeito dependente da dose. O tratamento também reduziu o risco de fraturas não-vertebrais por fragilidade em 53 e 54% nos grupos de 20 e 40mcg/dia, respectivamente. O número de casos de fraturas novas em cada sítio do esqueleto considerado “não-vertebral” foi insuficiente para estimar-se a diminuição da

incidência de cada tipo de fratura. O efeito protetor da teriparatida tornou-se evidente após nove a 12 meses de uso. As pacientes foram seguidas por 18 meses após o término do estudo. Após esse período, foi-lhes permitido receber medicações anti-reabsortivas. As pacientes que usaram o hormônio recombinante apresentaram menos risco de nova fratura vertebral, inclusive fraturas moderadas a graves, do que as pacientes do grupo placebo. Também houve diminuição da perda estatural e da queixa de dor lombar.<sup>44</sup>

O estudo foi interrompido precocemente por determinação dos patrocinadores, diante do relato de surgimento de osteossarcomas em ratos tratados com paratormônio por longo prazo.<sup>45</sup>

O uso da teriparatida também foi avaliado em 437 pacientes do sexo masculino com osteoporose em 11 meses de uso do hormônio. A administração diária do medicamento aumentou a densidade óssea em 5,9% na coluna lombar, 1,5% no fêmur proximal e global. Houve redução do risco de fraturas vertebrais moderadas ou graves em 83% quando comparado ao placebo.<sup>46</sup>

Na osteoporose induzida por corticóide, estudo realizado por Nancy *et al.*<sup>47</sup> mostrou aumento acentuado da massa óssea em coluna lombar e quadril de mulheres na pós-menopausa com osteoporose induzida por corticóides e em uso de TRH.

Também se estudou o uso do paratormônio humano completo (PTH 1-84), com as 84 cadeias de aminoácidos, em 206 mulheres menopausadas com osteoporose, durante 12 meses.<sup>48</sup> Observou-se aumento da densidade óssea da coluna lombar de 7,8%, sem efeitos colaterais significativos, mas não se notou aumento na densidade óssea do fêmur. O desenvolvimento de tumores ósseos ainda não foi descrito em animais submetidos ao uso do PTH 1-84. Não há, até o momento, estudos comparativos entre a teriparatida e o PTH 1-84.

Não se sabe ainda se há benefício na associação da teriparatida com outras modalidades de tratamento da osteoporose. Sua associação com a TRH em mulheres na pós-menopausa com osteoporose mostrou mais redução da incidência de fraturas vertebrais quando comparado com TRH isoladamente. Mesmo após a suspensão da teriparatida, evidenciou-se ganho de massa óssea sustentado.<sup>49,50</sup> Já a associação da teriparatida com a administração cíclica de calcitonina de salmão não constatou superioridade em relação ao uso isolado do PTH 1-34.<sup>51</sup> Estudo que comparou a associação de teriparatida com o alendronato não verificou benefício em relação ao uso dessas drogas isoladamente<sup>52</sup>; no entanto, o uso do alendronato após o tratamento com paratormônio mantém o ganho de densidade óssea.

## SEGURANÇA E EFEITOS COLATERAIS

No maior estudo clínico com o uso da teriparatida, os eventos adversos foram relativamente leves e ocorreram,

sobretudo, quando se utilizou a dose de 40 mcg. Não houve diferença significativa nos três grupos em relação ao número de mortes e hospitalizações. Os efeitos adversos mais freqüentes e significativos com a dose de 40 mcg foram náuseas (18%) e cefaléia (13%) e com a dose de 20 mcg foram câimbras nas pernas (3%) e tonteira (9%). A concentração sérica de cálcio aumentou transitariamente, permanecendo dentro da variação do normal. A calcemia estava normal 16 a 24 horas após cada dose. O aumento de excreção urinária de cálcio foi pequeno e não foi associado à urolitíase. Esse efeito perdurou apenas alguns meses e retornou aos valores semelhantes aos dos pacientes do grupo placebo 12 meses após o término do tratamento. Nos homens, o perfil de segurança da teriparatida e o padrão de elevação calcêmica foram similares ao observado nas mulheres.<sup>53</sup>

Há certa preocupação no que tange ao uso da teriparatida em longo prazo porque, como se mencionou, um estudo em ratos demonstrou o desenvolvimento de osteossarcomas após dois anos do uso do hormônio.<sup>45</sup>

No entanto, essa constatação não pode ser simplesmente extrapolada para o uso do PTH em humanos. Primeiramente, os ratos receberam o PTH durante quase toda a sua expectativa de vida. Além disso, há diferenças significativas entre o esqueleto do rato e do ser humano, uma vez que o esqueleto do rato cresce durante toda a sua vida e não ocorre remodelação óssea, o que poderia explicar a resposta anabólica exagerada ao uso do PTH. Outro estudo em macacos, tratados com PTH por aproximadamente 18 meses, não demonstrou essa resposta exagerada do tecido ósseo, nem o desenvolvimento de osteossarcomas.<sup>54</sup> São também significativos os dados de estudos epidemiológicos em pacientes com hiperparatireoidismo primário que não mostraram incidência aumentada de osteossarcomas.<sup>55,56</sup> Não há, ainda, relato de osteossarcoma nem de outros tipos de tumores ósseos em pacientes tratados com a teriparatida. Assim, apesar do resultado de estudo experimental, não há dados consistentes para prever aumento do risco de osteossarcoma em humanos em uso da teriparatida por menos de dois anos.

Visando à maior segurança no uso da teriparatida, contra-indica-se seu uso em crianças e adultos jovens, nos adultos com história de exposição à radioterapia, em portadores de tumores malignos no esqueleto, em doenças osteometabólicas, como a doença de Paget, e nos casos de litíase renal atual ou recente.

## CONCLUSÕES

A abordagem correta da osteoporose é questão de saúde pública, uma vez que sua conseqüência mais temida, a fratura, é um fator de morbimortalidade de grande impacto no nosso país.

A teriparatida destaca-se por apresentar um mecanismo de ação distinto do verificado nas medicações até então disponíveis, pois forma osso novo ao invés de impedir sua reabsorção. Há algumas evidências de que promova aumento significativo da densidade mineral óssea, reduzindo o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais em mulheres na pós-menopausa e em homens com osteoporose, associada ou não ao hipogonadismo.

Trata-se de mais um elemento no arsenal terapêutico para osteoporose, sendo indicada nos casos de falência, intolerância ou contra-indicações de outras modalidades de tratamento. É também interessante naqueles pacientes com uma ou mais fraturas vertebrais, dado o seu mecanismo de ação em formação óssea.

No entanto, há ainda questionamentos a serem respondidos por mais estudos clínicos quanto à sua segurança, o tempo ideal de utilização, associação com outras medicações e, principalmente, no que se refere ao risco de desenvolvimento de tumores ósseos. Outro fator limitante no uso da droga é o seu custo, estimado em 600 dólares por mês. Vale ressaltar que a relação custo-benefício pode se tornar vantajosa quando se considera a redução da incidência de fraturas e todas as suas conseqüências, como hospitalizações, perda funcional, qualidade de vida, além de mortalidade.

## SUMMARY

Osteoporosis is the systemic metabolic bone disease which leads to increased susceptibility for fractures. It results from an imbalance between bone formation and resorption, favoring the last one. Postmenopausal women are the major risk group. About 30% of women over 50 years old will develop osteoporosis. In this particular group of patients, the femoral fracture risk is 17,4% for the life time. Many drugs have shown efficacy in increase bone mass and have lowered the vertebral and nonvertebral fracture risk. Until utilization of parathyroid hormone as a therapeutic agent for osteoporosis, all drugs had inhibition of bone resorption as their mechanism of action. This fact was an important limitation mainly in the treatment of severe and non-responsive cases. The authors review osteoporosis treatment in this article, emphasizing the use of parathyroid hormone.

**Key-words:** Osteoporosis/drug therapy; Teriparatide/therapeutic use; Bone Density Conservation Agents/therapeutic use.

## REFERÊNCIAS

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis prevention, diagnosis and Therapy. Osteoporosis, prevention, diagnosis and therapy. JAMA 2001; 285 (6): 785-95.

2. Melton LJ. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10:175-7.
3. Moreira C, Xavier AJD. Doenças osteometabólicas. In: Moreira C, Carvalho MAP. Reumatologia: diagnóstico e tratamento. Belo Horizonte: Medsi; 2001. p 325-62.
4. Ralston EH. Science, medicine and the future: osteoporosis. *BMJ* 1997; 315: 469-72
5. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359: 2018–26.
6. NIH Consensus Development Panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994; 272(24): 1942-8.
7. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315: 841–6.
8. Blumsohn A, Eastell R. Pathophysiology of osteoporosis: age-related factors. In: Riggs BL, Melton LJ, Editores. Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995.
9. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763-73.
10. Russel G. Pathogenesis of osteoporosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblantz ME, Weiman MH. Rheumatology. New York: Mosby; 2003. p. 2075-80.
11. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285 (22): 2891-7.
12. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288 (3):321-3.
13. Hulley S, Fuberg C, Barret-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, *et al.* Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of Hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288 (1): 58-64.
14. Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F, Brun J. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327(23):1637-42.
15. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, *et al.* Record Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 May 7;365(9471):1621-8.
16. Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
17. Shea BJ, Adachi JD, Cranney A, Griffith L, Guyatt G, Hamel C, Ortiz Z, Peterson J, Robinson VA, Tugwell P, Wells G, Zytaruk N. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
18. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC *et al.* Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11):4118-24.
19. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston Jr CC, Adami S *et al.* Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA* 1997; 277(14):1159-64.
20. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M *et al.* Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282:1344-52.
21. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, *et al.* Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. *N Engl J Med* 2001; 344(5):333- 40.
22. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, *et al.* Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-Analysis of Risedronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 517- 23.
23. Kenneth G, Saag M, Ronald E, Thomas J. Alendronate for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339(5):292-9.
24. Hochberg M, Ross P, Black D, Cummings S. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheum* 1999; 42(6):1246-54.
25. Eric O, Mark E, Stuart W, Paul M. Alendronate for the Treatment of Osteoporosis in Men. *N Engl J Med* 2000; 343(9):604-9.
26. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RH, Nickelsen T, Genant HK, *et al.* Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene: Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA* 1999; 282 (7): 637-45.
27. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336 (8):558-66.
28. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, *et al.* A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109(4):267-76.
29. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, *et al.* Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002; 23(4):540-51.
30. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J *et al.* Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(11):1482-8.

31. Rosen CJ, Bilezikian JP. Clinical review 123: Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):957-64.
32. Macintyre I. The hormonal regulation of extracellular calcium. *Br Med Bull* 1986; 42: 343-52.
33. Seeman E, Delmas PD. Reconstructing the skeleton with intermittent parathyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 281-3.
34. Deal C, Gideon J. Recombinant human PTH 1-34 (Forteo): An anabolic drug for osteoporosis. *Clev Clin J Med* 2003; 70 (7): 585-601.
35. Hock JM, Krishnan V, Onyia JE, Bidwell JP, Milas J, Stanislaus D. Osteoblast apoptosis and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2001; 16(6):975-84.
36. Whitfield JF, Morley P, Willick GE. The bone-building action of the parathyroid hormone. Implications for the treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 1999;15: 117-29.
37. Oliveira JHA, Bracco OL, Kayath M, Guarniero R. Teriparatide (PTH[1-34]rh): a new perspective in the treatment of osteoporosis *Acta Ortop Bras* 2003; 11(3) 184-9.
38. PTH (1-34) Injection NDA 21-318. Endocrinologic and metabolic drugs advisory committee briefing document. 2001, V.1. [Acesso em 20 jun. 2006] Disponível em: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3761b2\\_01\\_lilly.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3761b2_01_lilly.pdf).
39. Daugaard H. Peripheral metabolism of parathyroid hormone. Studies with isolated perfused kidneys and livers from normal and uremic rats. *Dan Med Bull* 1996; 43:203-15.
40. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, *et al.* Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *BMJ* 1980; 280(6228):1340-4.
41. Tam CS, Heersche JNM, Murray TM, Parsons JA. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology* 1982; 110: 506-12.
42. Cosman F, Lindsay R. Is parathyroid hormone a therapeutic option for osteoporosis? *Calcif Tissue Int* 1998; 62:475-80.
43. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY *et al.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344 (19):1434-41.
44. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, *et al.* Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164(18):2024-30.
45. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, *et al.* Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for two years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30(3):312-21.
46. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A *et al.* The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:9-17.
47. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000;15: 944-51.
48. Hodsmann AB, Hanley, DA, Ettinger MP, Bolognese MA, Fox J, Metcalfe AJ, Lindsay R. Efficacy and safety of human parathyroid hormone (1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11):5212-20
49. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, *et al.* Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350(9077):550-5.
50. Nieves CJ, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid Hormone Added to Established Hormone Therapy: Effects on Vertebral Fracture and Maintenance of Bone Mass After Parathyroid Hormone Withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001; 16:925-31.
51. Hodsmann AB, Steer BM, Fraher LJ. Bone densitometric and histomorphometric responses to sequential human parathyroid hormone 1-34 and salmon calcitonin in osteoporotic patients. *Bone Miner* 1991; 14:67-83.
52. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF *et al.* The Effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in Combination in Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*, 2003; 349 (13):1207-15.
53. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3069-76.
54. Burr DB, Hirano T, Turner CH, Hotchkiss H, Brommage R, Hock J. Intermittently administered human parathyroid hormone (1-34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 2001;16:157-65.
55. Palmer M, Adami HO, Krusemo UB, Ljunghall S Increased risk of malignant diseases after surgery for primary hyperparathyroidism. A nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 1031-40.
56. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 1998; 104(2):115-22.