

***Testemunho de Um Observador Eventual.
Paratormônio no Tratamento da Osteoporose:
da Controvérsia à Realidade.***

José Gilberto H. Vieira

RESUMO

A evolução da idéia do uso potencial de paratormônio para o tratamento da osteoporose foi longa. Foi também um exemplo de como os conceitos em medicina podem demorar a serem alterados, sendo esta alteração muito dependente da disponibilidade de recursos diagnósticos adequados. A aceitação de que um hormônio, que quando presente em excesso leva a uma doença óssea, pode ser um agente terapêutico que induz a um aumento da massa óssea, é evidentemente difícil. A ausência de um agente anabólico ósseo realmente efetivo, a disponibilidade de meios diagnósticos efetivos e não invasivos, e o interesse da indústria farmacêutica possibilitaram o estudo e a disponibilização do paratormônio injetável como agente terapêutico. Os resultados mostraram que as expectativas eram bem fundamentadas e a disponibilidade da droga a curto prazo em nosso meio nos estimula a uma atualização sobre o assunto e o potencial uso da droga na prática clínica. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3:288-290)**

Descritores: osteoporose, tratamento de osteoporose, paratormônio injetável, terapia anabólica óssea

ABSTRACT

Parathyroid Hormone for the Treatment of Osteoporosis: from Controversy to reality.

The evolution of the idea of the potential use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis was a long one. It was also an example of how the concepts in medicine can take a long time to change, and the change is mainly dependant on the availability of adequate diagnostics resources. The acceptance that an hormone, that when present in excess leads to bone disease, can be a therapeutic agent that brings an increase in bone mass, is difficult. The absence of a really effective bone anabolic agent, the availability effective and non-invasive diagnostic procedures, and the pharmaceutical industry dynamics made possible the study and availability of injectable parathyroid hormone as an therapeutic agent. The results showed good results and the short term availability of the drug prompt us to a detailed study of the basis of its use in the daily practice. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3:288-290)**

Keywords: osteoporosis, osteoporosis treatment, injectable parathormone, bone anabolic therapy

AVIDA NOS TORNA PROTAGONISTAS de vários acontecimentos, muitas vezes sem que tenhamos intenção ou vontade. O acaso nos leva a participar de cenários onde vários assuntos evoluem e somos apresentados aos mesmos; ou nos ligamos a eles, nem que seja predominantemente de maneira sentimental, aliás muito brasileira. Como isto aconteceu comigo e o assunto em questão está em plena ebulição, e creio, vai fazer parte de nosso dia-a-dia a partir deste ano, achei interessante compartilhar esta experiência. O assunto a que me refiro é o uso de PTH-(1-34) no tratamento de osteoporose, ou mais genericamente falando, como anabólico ósseo.

No início de 1984, com o intuito de fazer um pós-doutorado no *Massachusetts General Hospital*, em especial na então *Mineral Metabolism Unit* do

Professor Orientador do Curso de Pós-Graduação da Disciplina de Endocrinologia da EPM/UNIFESP, e Fleury Centro de Medicina Diagnóstica.

*Recebido em 27/02/02
Aceito em 12/03/02*

MGH, entrei em contato com o chefe do serviço na época, o Dr. Robert M. Neer. Objetivando a obtenção de uma bolsa da *Fogarty Foundation*, ele me enviou uma lista de projetos que estavam em desenvolvimento na Unidade, e dentre eles me chamou atenção uma série deles que se relacionavam ao uso e efeitos endócrinos de PTH-(1-34) sintético em humanos. Interessei-me mais, e acabei desenvolvendo outro projeto, relativo à produção de anticorpos monoclonais contra PTH; mas o assunto me ficou na cabeça. Os projetos foram desenvolvidos por outras pessoas, e durante o pós-doutorado (1985-86), além de trabalhar no meu projeto, acompanhava as atividades da Unidade e da *Endocrine Unit*, e pude começar a entender o assunto então intrigante e a que se refere este artigo: o uso do fragmento amino-terminal de PTH no tratamento de osteoporose. Tive a oportunidade de assistir com detalhes uma *site visit* de um grupo de cientistas do *National Institutes of Health* (NIH) que foram ao MGH para julgar em conjunto uma série de projetos em andamento e pedidos, todos dos diferentes grupos da *Endocrine Unit*, inclusive da *Mineral Metabolism Unit*. Um deles, apresentado pelo Dr. Neer, se referia ao uso de PTH-(1-34) no tratamento de osteoporose, e ficou na minha cabeça a pergunta de um figurão convocado pelo NIH para a visita: mas qual é a lógica de usar PTH para tratar osteoporose, se no hiperparatiroidismo primário perde-se osso?

BASES CIENTÍFICAS

Boa pergunta, sem dúvida, mas a resposta já estava disponível, e há muito tempo; na realidade trabalhos norte-americanos desenvolvidos nas décadas de 20 e 30 mostraram um efeito anabólico do PTH usado de maneira intermitente em ratos jovens (1). O uso de PTH de maneira contínua, mimetizando o que ocorre no hiperparatiroidismo primário, provoca, como no modelo da doença, perda óssea, primordialmente de osso cortical, mas com a continuidade do processo, também trabecular. Já o uso intermitente de PTH provoca anabolismo ósseo, com conseqüente ganho de massa óssea. Adicionalmente, um grupo de pesquisadores ingleses, depois um grupo internacional (que incluía o grupo da *Mineral Metabolism Unit* do MGH) já havia demonstrado o efeito anabólico e de ganho de massa óssea observado pelo uso de injeções diárias do peptídeo amino-terminal 1-34 do PTH (2,3). As publicações têm mais de 20 anos, e uma leitura detalhada das mesmas mostra a dificuldade de interpretação e valorização das mesmas naquela época. As casuísticas eram pequenas e, principalmente, vários problemas chamavam a atenção: os métodos necessários para avaliar o efeito da medicação, a necessidade de segui-

mento a longo prazo (anos), e a necessidade de injeções diárias de PTH sintético. Para avaliar o efeito das injeções diárias os autores utilizaram estudos de cinética de cálcio e histomorfometria óssea, o que limitou sobremaneira a casuística estudada. Afinal, tomar uma injeção diária de uma droga experimental, vá lá, mas fazer além disso duas biópsias ósseas pode ser demais. Independentemente da clareza de protocolos, a criação de grandes grupos de pacientes com a aplicação deste tipo de metodologia tornava o processo de validação praticamente impossível. Apesar de publicações adicionais do grupo do MGH (4,5), o assunto, do ponto de vista de aplicação clínica, foi para um limbo a espera de novos tempos.

A EVOLUÇÃO NA PROPEDÊUTICA DO TECIDO ÓSSEO

No início da década de 80 a densitometria óssea estava em sua infância, sendo que os aparelhos disponíveis eram basicamente os densitômetros de fóton único baseados em fontes radioativas. No fim da década de 80, no entanto, já eram disponíveis os aparelhos de dois fótons e com base em ampolas de RX. A disponibilidade destes aparelhos e de outros avanços laboratoriais, não só no estudo da função paratiroideana como nos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, abriu novas possibilidades no estudo de patologias ósseas, em especial a osteoporose. Estes fatos, em associação com o reconhecimento da importância da osteoporose no contexto de saúde pública, levaram a um esforço no sentido de desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas. Grandes ensaios clínicos foram desenvolvidos, como por exemplo o que validou o uso do alendronato na prevenção da osteoporose e das fraturas conseqüentes (6), e a partir de estudos deste tipo várias drogas foram introduzidas na prática clínica. Tais estudos, agregando milhares de pacientes, só foram possíveis com a aceitação de que a densitometria óssea e os marcadores bioquímicos, eram parâmetros confiáveis para o acompanhamento dos pacientes a longo prazo, o que permitiu a conclusão de que o risco de fraturas diminuía com o uso das drogas em questão. No entanto, o grupo de drogas mais validado e empregado, os bisfosfonatos, são drogas que inibem o metabolismo ósseo, e seu mecanismo de ação não permite que se obtenham ganhos de massa óssea significativos. Ou seja, o que foi perdido dificilmente será recuperado, pois para isto seria necessário o emprego de uma droga anabólica para o tecido ósseo. A única droga potencialmente anabólica, disponível há algum tempo, o fluoreto de sódio, sempre foi encarada com bastante controvérsia e nunca se firmou como opção aceita universalmente. Estudos promovidos pelo NIH (EUA) mostraram que a droga provo-

cava aumento significativo na massa óssea, mas não prevenia fraturas, que na realidade é o objetivo final (7).

A VOLTA DO PTH

Em função da maturação do assunto, ou seja, o reconhecimento da importância da necessidade de uma terapêutica anabólica óssea e a evolução dos métodos propedêuticos, a volta da tentativa do uso terapêutico do PTH era uma questão de tempo. Assim, após uma série de publicações que abordaram o uso do PTH em diferentes situações clínicas, desde em pacientes em vigência de outras terapêuticas e pacientes com osteoporose induzida por corticosteróides (8-11), Neer e cols. publicaram os resultados de um amplo estudo realizado em 1637 mulheres menopausadas portadoras de fraturas vertebrais prévias (12). Neste estudo, multicêntrico e multinacional, em que as mulheres foram seguidas por uma mediana de 21 meses, os dados são bastante significativos com ganhos de massa óssea de até 10% e redução no risco de fraturas bastante significativo: 65% de fraturas vertebrais e 53% de fraturas extra-vertebrais nas mulheres estudadas. Nada semelhante havia sido obtido até então. Um olhar mais cuidadoso nos dados mostra que o ganho de massa óssea foi predominantemente trabecular, como era de se esperar pelo efeito conhecido do PTH sobre o osso. Os achados foram comprovados também em homens (13), onde a diminuição do risco de fraturas vertebrais ficou em torno de 50%, e efeitos colaterais foram considerados pouco importantes nos dois estudos. A aprovação recente pela *Federal Drug Administration* (FDA) para uso no tratamento de osteoporose corrobora os achados. Em resumo, apesar do inconveniente da necessidade de injeções diárias do peptídeo, e do custo elevado, a terapêutica com PTH-(1-34) recombinante nos parece como a primeira real terapêutica anabólica disponível, com aplicação bastante ampla e promissora. Uma longa história chega a um final feliz, apesar do Dr. Neer e outros pesquisadores, como o Professor Jonathan Reeve, de Cambridge, Inglaterra (14), terem que esperar por mais de 20 anos para ver suas idéias aceitas. Que nos sirva de lição.

REFERÊNCIAS

1. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. **Endocr Rev** 1993;14:690-709.
2. Reeve J, Hesp R, Williams D, Hulme P, Klenerman L, Zanelli JM, et al. Anabolic effect of low doses of a fragment of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. **Lancet** 1976;1:1035-8.
3. 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. **Br Med J** 1980;7:1340-4.

4. Slovik DM, Neer RM, Potts JT Jr. Short-term effects of synthetic human parathyroid hormone-(1-34) administration on bone mineral metabolism in osteoporotic patients. **J Clin Invest** 1981;68:1261-71.
5. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts JT Jr, Daly MA, Campbell JA, et al. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. **J Bone Miner Res** 1986;1:377-81.
6. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The alendronate phase III osteoporosis treatment study group. **N Engl J Med** 1995;333:1437-43.
7. Riggs BL, Hodgson SE, O'Fallon WM, Chao EVS, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. **N Engl J Med** 1990;322:802-9.
8. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. **J Clin Invest** 1998;102:1627-33.
9. 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 trial. **J Bone Miner Res** 2000;15:944-51.
10. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid responsivity in postmenopausal women with osteoporosis during treatment with parathyroid hormone. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:788-90.
11. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, et al. 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.
12. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. **N Engl J Med** 2001;344:1434-41.
13. Orwoll E, Scheele WH, Clancy AD, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) therapy reduces the incidence of moderate/severe vertebral fractures in man with low bone density. ASBMR, 23rd Annual Meeting, Phoenix, AZ, USA, October 12-16, 2001.
14. Reeve J. Recombinant human parathyroid hormone: osteoporosis is proving amenable to treatment. **Br Med J** 2002;324:435-6.

Endereço para correspondência:

José Gilberto H. Vieira
Setor de Endocrinologia
Fleury - Centro de Medicina Diagnóstica
R. General Waldomiro de Lima, 508
04344-070 - São Paulo