

Paratormônio e Osteoporose: Encontrando o Fio da Meada. Bases Fisiológicas para Utilização do PTH no Tratamento da Osteoporose

artigo original

RESUMO

O paratormônio (PTH) estará disponível em breve em nosso mercado como uma possibilidade terapêutica eficiente para a osteoporose. Esta revisão tem por objetivo apresentar os resultados das pesquisas clínicas e experimentais que justificaram tal fato, assim como procurar esclarecer por quais mecanismos o PTH pode ter ações diferenciadas sobre o esqueleto. Os trabalhos bastante recentes demonstram que existem vias diferentes para a atuação do PTH no osteoblasto, e que isto depende da dose, do tempo de exposição e dos fragmentos de PTH utilizados. Seu uso em dose única diária, por via subcutânea, tem demonstrado resultados surpreendentes em termos de ganho de massa óssea e prevenção de fraturas, superando em muito os resultados obtidos com as terapêuticas anti-reabsortivas. Sua disponibilização trará grandes modificações nos conceitos e atuais formas de tratamento da osteoporose. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3:215-220)

Descritores: Paratormônio; PTH; Osteoporose; Tratamento

ABSTRACT

Parathyroid Hormone and Osteoporosis: Solving the Puzzle. Physiologic Rationale for the Therapeutic Use of PTH in Osteoporosis.

Parathyroid hormone (PTH) will be available in a few months for the treatment of osteoporosis. When used as a single daily subcutaneous injection for at least 1 year, it increases bone mass and reduces fracture rate more efficiently than the usual anti-resorptive therapy. Recently published articles show that PTH can act through different intracellular signaling pathways, depending on its concentration, time of exposure and molecular fragments. High concentration and prolonged exposure to amino-terminal PTH fragments stimulate bone resorption. On the other hand, in an intermittent way and in low concentrations, PTH administration increases bone formation. This review aims to present the principal results of clinical and experimental researches on PTH actions, while trying to explain the rationale for its dual effect on bone remodeling. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3:215-220)

Keywords: Parathyroid hormone; PTH; Osteoporosis; Treatment

O EXCESSO DE HORMÔNIO da paratiróide (PTH) ativo é clinicamente diagnosticado como hiperparatiróidismo e está relacionado dentre as causas de osteoporose na densitometria óssea, associado a elevado risco de fraturas e a uma doença óssea com substrato anátomo-patológico característico denominada de osteíte fibrosa cística (1). Uma elevação dos níveis plasmáticos de PTH está envolvida na fisiopatologia da perda óssea na osteoporose senil, como consequência à deficiência de vitamina D (2). Estes conceitos já tão bem estabelecidos na literatura científica dificultam nossa compreensão sobre os recentes relatos do uso do PTH como tratamento da osteoporose, e que em breve estará comercialmente disponível no Brasil.

*Mauro E.C. Gracitelli
André Alexis C. Vidoris
Ricardo Luba
Marise Lazaretti-Castro*

*Faculdade de Medicina da Fundação do
ABC, SP (MECG, AACV, RL) e
Disciplina de Endocrinologia, Universidade
Federal de São Paulo – UNIFESP (MLC),
São Paulo, SP.*

*Recebido em 21/03/02
Aceito em 03/05/02*

Nosso artigo se propõe a apresentar as evidências científicas que demonstram seu efeito anabolizante sobre o esqueleto e seus possíveis mecanismos de ação.

HISTÓRICO

Os efeitos anabólicos de extratos da paratiróide sobre o osso foram descritos já ao redor da década de 30 do século passado (3). Por volta dos anos 70, constatações sobre os efeitos anabólicos do PTH foram descritas quando o hormônio era injetado *in vivo* em animais de experimentação (4). Entretanto, experimentos realizados *in vitro* em cultura de tecido (calvaria de ratas) demonstraram que a adição do PTH ao meio de cultura inibia a síntese de colágeno e aumentava a reabsorção óssea, trazendo certa confusão sobre o assunto (5). São desta mesma época estudos preliminares utilizando PTH como agente terapêutico para osteoporose (6).

Em 1980, um estudo multicêntrico observou efeitos anabólicos do PTH sobre o osso trabecular em pacientes com osteoporose (7). Em 1982, Tam e cols. (8) observaram que o PTH apresentava efeitos diferenciados a depender da forma de administração. Estes autores observaram que injeções subcutâneas diárias de PTH-(1-84) em ratos aumentavam de maneira significativa a formação óssea, demonstrada nas biópsias ósseas pelo volume trabecular e superfície de formação, sem alterar a superfície de reabsorção. Por outro lado, quando o PTH era infundido continuamente, além de aumentar a formação, ocorria uma elevação das superfícies de reabsorção e uma redução do volume trabecular.

Em 1997, Lindsay e cols. (9) apresentaram os resultados de um pequeno grupo de mulheres osteoporóticas (n= 17) em reposição estrogênica que utilizaram 25mcg de PTH-(1-34) ou placebo via subcutânea diariamente por 3 anos. Observaram um incremento de 13% na densidade mineral óssea de coluna lombar e de 2,5% em colo de fêmur comparados ao grupo que somente recebeu placebo. Nos 6 primeiros meses de tratamento constataram uma importante elevação dos marcadores de remodelação óssea, que retornaram aos valores iniciais após 3 anos de tratamento. Como complementação deste estudo, o grupo de pesquisadores liderados por Lindsay (10) avaliaram a resposta à hipocalcemia induzida por EDTA em pacientes tratadas por 3 anos com PTH, e concluíram que não houve interferência do tratamento sobre as funções das paratiróides. Ainda neste grupo restrito de pacientes, Lindsay e seu grupo estudaram a

estabilidade da massa óssea, após parada do PTH utilizado previamente por 3 anos. Os resultados demonstraram que não houve perda significativa da DMO após 1 ano de suspensão do PTH em mulheres que permaneceram em reposição estrogênica (11). Em outras situações, além da osteoporose pós-menopáusia o PTH tem se mostrado eficiente, como na osteoporose secundária à corticoterapia crônica (12) e na osteoporose do homem (13).

Recentemente, Neer e cols. (14), em um estudo multicêntrico controlado, seguiram por cerca de 21 meses 1.637 mulheres em pós menopausa com história prévia de fraturas vertebrais que receberam diariamente 20mcg ou 40mcg do fragmento 1-34 do PTH recombinante ou placebo por via subcutânea. O tratamento com 20mcg ou 40mcg de PTH foi associado com uma redução de novas fraturas vertebrais em respectivamente 65% e 69% e fraturas não vertebrais em 53% e 54 %, quando comparadas ao placebo. Houve um incremento dose-dependente da massa óssea em coluna e fêmur e corpo total, e uma redução da densidade mineral em antebraço apenas com a dose de 40mcg. Os efeitos colaterais foram leves e menores com a dose de 20mcg. Estes números superam os obtidos com as drogas anti-reabsortivas até então disponíveis, que atuam reduzindo o *turn-over* ósseo. O PTH, ao contrário, aumenta este *turn-over*, estimulando tanto a formação quanto a reabsorção.

Os mecanismos pelos quais o PTH pode, em determinadas situações, prejudicar ou beneficiar a massa óssea é motivo de inúmeros estudos, alguns dos quais apresentaremos a seguir.

FISIOLOGIA DO PTH

O PTH é um hormônio protéico sintetizado pelas paratiróides com 84 aminoácidos em sua forma final. Após sua síntese, permanece armazenado em vesículas de secreção e pode sofrer metabolização intra-celular, sendo que os fragmentos amino-terminais são degradados e os fragmentos carboxi-terminais de tamanhos variados são liberados para a circulação, juntamente com a forma ativa (1-84). A molécula intacta é rapidamente clareada do sangue pelo fígado, tendo meia-vida inferior a 4 minutos. Os fragmentos carboxi-terminais, entretanto, são excretados pelo rim e possuem meia-vida mais prolongada, com efeito biológico ainda não esclarecido (15). Até o momento, fragmentos amino-terminais não foram identificados em circulação, indicando que as ações fisiológicas conhecidas ocorram apenas através da molécula intacta. A perda dos aminoácidos iniciais da molécula, particularmente

dos 2 primeiros, reduzem em muito sua atividade biológica, embora não impeça sua ligação ao receptor. Fragmentos 7-84 circulantes já foram identificados em indivíduos normais e especialmente em renais crônicos, sendo que nestes últimos chega a contribuir com cerca de metade do total de PTH circulante (16,17).

A ação do PTH se faz diretamente sobre o osso e o rim e, indiretamente, sobre o intestino, elevando o fluxo de cálcio para a circulação. Seus efeitos biológicos conhecidos se fazem através de um receptor de membrana acoplada à proteína G, que compartilha com o *PTH related protein* (PTHrP), denominado receptor PTH/PTHrP tipo I ou PRPI (1) (figura 1). Um receptor do PTH - tipo II -, também foi descrito recentemente, mas curiosamente seu ligante não é o PTH e sua função ainda é desconhecida (18).

O PTHrP, secretado por tumores e responsável por 80% das hipercalcemias paraneoplásicas, foi identificado na década de 80 (19). Com seqüência e estrutura molecular muito semelhantes ao PTH em sua porção amino-terminal (figura 2), o PTHrP se liga ao mesmo receptor do PTH, na cartilagem, no osso e no rim. O PTHrP possui ações endócrinas especialmente durante a vida fetal, quando é responsável pela manutenção dos níveis de cálcio do feto. Após o nascimento, as paratiróides iniciam a síntese de PTH e este assume o controle sobre a calcemia. A produção do PTHrP é mantida em diversos tecidos normais, tais como epitélios, tecidos mesenquimais, glândulas endócrinas e tecido nervoso central, demonstrando

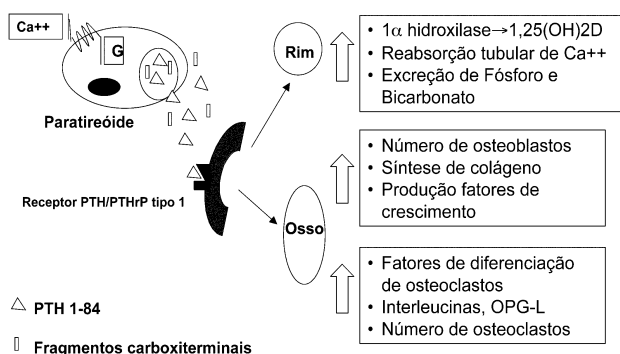
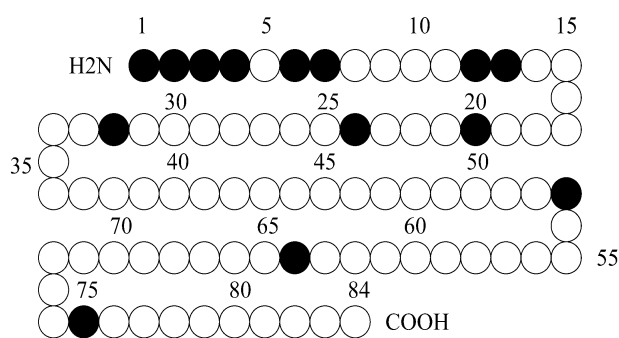


Figura 1. O PTH-(1-84) liga-se ao receptor PTH/PTHrP tipo I (PRPI) desencadeando efeitos ósseos e renais. No osso ocorre aumento do número de osteoblastos, da síntese de colágeno e da produção de fatores de crescimento. No entanto, ocorre também a estimulação de fatores de diferenciação osteoclásticas, como as interleucinas e o ligante da osteoprotegerina (OPG-L) com conseqüente aumento do número de osteoclastos. No rim ocorre aumento da reabsorção tubular de cálcio, da excreção de fósforo e bicarbonato e da produção de 1,25(OH)₂D.



● Idêntico ao PTHrP

Figura 2. Estrutura linear do PTH e sua semelhança com o *PTH related protein* (PTHrP). Os aminoácidos em preto são idênticos nas duas moléculas.

funções biológicas próprias, mas sua ação passa a ser predominantemente parácrina e autócrina. Suas concentrações plasmáticas estão elevadas na hipercalcemia humoral associada à malignidade, sendo produzido por grande número de neoplasias malignas, especialmente das linhagens epiteliais. Sua homologia com PTH limita-se à sua porção amino-terminal, compartilhando o mesmo receptor. Os fragmentos carboxiterminais parecem ter ações distintas, utilizando provavelmente outros receptores (19).

AÇÕES DO PTH NO TECIDO ÓSSEO

As ações diferenciadas do PTH sobre formação e reabsorção ósseas têm sido intensamente estudadas e novos aspectos sobre sua ligação com o receptor e as vias de sinalização intracelular nos osteoblastos têm sido descritas. Os receptores de PTH foram identificados no tecido ósseo, nos osteoblastos e seus precursores, as células progenitoras pluripotentes de linhagem mesenquimal (20). Nos osteoclastos ou em seus precursores não se identificou até o momento nenhum receptor de PTH, o que nos leva a concluir que todos os efeitos do PTH sobre a reabsorção óssea são mediados pelos osteoblastos (21). Isto é muito interessante pois, ao mesmo tempo em que estimula a reabsorção óssea para manter as concentrações plasmáticas de cálcio, já mantém garantida a recuperação deste tecido ósseo pelos osteoblastos, mantendo o equilíbrio entre formação e reabsorção. Confirmando estes efeitos, camundongos transgênicos com ativação constitutiva do receptor PTH/PTHrP apresentaram um aumento de osteoblastos secundário à indução de diferenciação e inibição de sua apoptose. Além disto, a osteoclastogê-

nese estava elevada, aumentando a reabsorção óssea. Como resultado final os autores obtiveram aumento dramático do volume trabecular e redução da espessura cortical em ossos longos, demonstrando uma resposta heterogênea e compartimental dos osteoblastos (22).

Ação nos osteoblastos

A ativação dos osteoblastos pelo PTH resulta na expressão de genes importantes para a degradação da matriz, a produção de fatores de crescimento e a estimulação e recrutamento dos osteoclastos. Seus efeitos biológicos conhecidos se fazem através de um receptor de membrana acoplado à proteína G. A maioria dos efeitos sobre os osteoblastos é mediada pelo receptor acoplado à proteína Gs, que estimula a adenil-ciclase elevando as concentrações de AMPc e o sistema da proteína-quinase A (PKA), enquanto que o receptor acoplado à proteína Gq ativa a fosfolipase C, a proteína-quinase C (PKC) e o metabolismo dos inositolis-fosfatos (23). O equilíbrio entre esses dois sistemas permite o efeito biológico global do PTH.

Foi claramente comprovado que a ativação da via da adenil-ciclase (Ac) pelo PTH é essencial para a maioria das funções osteoblásticas. Embora a via da Ac/AMPc/PKA ative genes primordiais como c-fos, o sistema da PKC também tem se mostrado importante para a função osteoblástica quando o PTH é fornecido de maneira intermitente (com doses diárias). Esse fato sugere que o sistema da PKC participe da transcrição protéica associada ao aumento da massa óssea com PTH intermitente, conforme observado em alguns estudos (23).

De uma forma global o PTH induz nas células estromais a expressão de genes relacionados a vários fatores de crescimento, incluindo IGF-1, IGF-2, TGF- β (*transforming growth factor beta*) (figura 3). Além disso, o PTH induz a produção de IGF *binding protein* (IGFBP), como IGFBP-1, -3, -4 e -5 (23,24). Esses fatores de crescimento agem recrutando células pré-osteoblásticas, derivadas das células estromais da medula óssea, e induzem a diferenciação e maturação dessas em osteoblastos maduros, capazes de sintetizar colágeno em grande quantidade (23).

Compartilhando do mesmo receptor que o PTH, o PTHrp também tem sido estudado como uma alternativa terapêutica potencial tanto em animais como em humanos (25,26). Outros fragmentos deste hormônio, entretanto, também têm demonstrado efeitos diferenciados sobre as células ósseas, utilizando outros receptores. Estudos *in vivo* indicam uma função

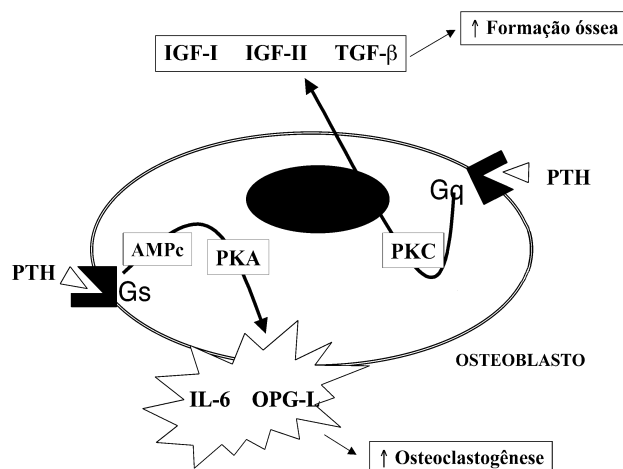


Figura 3. O principal mecanismo intracelular da ação óssea do PTH decorre de sua ligação ao receptor específico tipo I (PRP1), acoplado à proteína G. O PRP1 acoplado à proteína Gs estimula a adenil-ciclase, elevando as concentrações de AMP cíclico (AMPc) que ativa o sistema da proteína-quinase A (PKA), associada à secreção de interleucina 6 (IL-6) e do ligante da osteoprotegerina (OPG-L), fatores vinculados à reabsorção óssea. Os efeitos anabólicos ósseos parecem estar mais associados à ligação ao PRP1 acoplado à proteína Gq, que ativa a proteína quinase C, controlando a produção de fatores de crescimento (IGF-I, IGF-II e TGF- β).

importante do fragmento C-terminal do PTHrp sobre a função osteoblástica (27). A região entre os aminoácidos 107 e 139 desse hormônio age tanto estimulando a proliferação dos osteoblastos quanto inibindo a atividade osteoclástica, indicando importantes funções na regulação do osso (27,28). Além disto, estudo *in vitro* de Esbrit e cols. (29) comprovou a ação do fragmento C-terminal do PTHrp sobre a angiogênese óssea – importante fator na remodelação óssea. Ligando-se a um receptor específico tipo C, esse fragmento desencadeia um processo intracelular através da PKC, estimulando a expressão gênica do fator de crescimento vascular (VEGF) e sua secreção (29).

Ação indireta nos osteoclastos

Osteoblastos e células estromais estão envolvidos na osteoclastogênese através de suas interações célula à célula com osteoclastos progenitores (30-32). Recentes estudos indicam que, sob estímulo do receptor PTH/PTHrp, a célula osteoblástica madura secreta o fator de diferenciação osteoclástica, chamado de ligante da osteoprotegerina (OPG-L), que tem sua transcrição ativada pela via da PKA (32). A OPG-L tem a capacidade de se ligar ao receptor de membrana

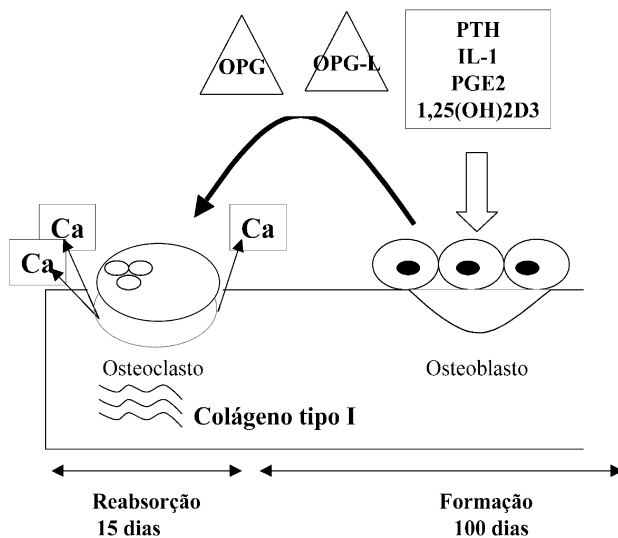


Figura 4 - As células osteoblásticas secretam tanto a osteoprotegerina (OPG) como seu ligante (OPG-L) dependendo do estímulo. A OPG-L, através da sua ligação ao receptor RANK, estimula a diferenciação dos osteoclastos, enquanto que o OPG compete com o RANK pelo OPG-L, neutralizando sua ação. Até onde se sabe, o PTH estimula a síntese de OPG-L e inibe produção da OPG.

(RANK) nas células progenitoras hematopoiéticas induzindo a diferenciação em osteoclastos. Além disso, o hormônio estimula a síntese de Interleucina-6, também capaz de desencadear a diferenciação osteoclastica provavelmente pelas mesmas vias (23,33).

De grande importância no acoplamento entre osteoblastos e osteoclastos, a osteoprotegerina (OPG), um receptor solúvel da família do fator de necrose tumoral, inibe a diferenciação e ativação dos osteoclastos por competir com o RANK pela OPG-L (34) (figura 4). Estudos *in vivo* demonstraram que infusões contínuas de PTH, causadoras de reabsorção óssea, desencadeiam uma diminuição da OPG e um aumento da OPG-L, capaz de induzir a diferenciação dos osteoclastos (30).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de não elucidado por completo, admite-se, com base em dados clínicos e experimentais, que as ações mediadas pelo PTH no osso permitem o acoplamento entre osteoblastos e osteoclastos, aumentando o *turn-over* ósseo. Estimulando tanto a formação quanto a reabsorção do osso, pode ocorrer o predomínio de um ou outro processo, dependendo da concentração e tempo de exposição ao PTH. Doses intermitentes associam-se a um predomínio da for-

mação, enquanto que exposição prolongada e concentrações elevadas induzem a uma perda óssea por predomínio da reabsorção.

Ao mesmo tempo em que estas pesquisas sobre mecanismos de ação estão se desenvolvendo, outros fragmentos e novos análogos do PTH e PTHrp vêm sendo produzidos e estudados. Modificações na seqüência de aminoácidos dos hormônios geraram peptídeos sintéticos com diferentes características biológicas, inclusive em alguns casos melhorando sua ação anabólica sobre o osso (35-37).

Portanto, o PTH desponta como uma terapêutica anabólica efetiva para o esqueleto e seu potencial para tratamento da osteoporose é promissor. Estas pesquisas estão dando início a uma nova etapa na abordagem da osteoporose e estudos caminham rápido para a total compreensão de seu mecanismo de ação. Diversas possibilidades de associação e esquemas terapêuticos com outras drogas pré-existentes estão sendo estudados.

REFERÊNCIAS

1. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. **N Engl J Med** 2000;343:1863-75.
2. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. **J Bone Min Res** 1998;13:763-8.
3. Selye H. On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. **Endocrinology** 1932;16:547.
4. Kalu DN, Pennock J, Doyle FH, Foster GV. Effect of parathyroid hormone on metaphyseal bone in the rat. **J Endocrinol** 1970;48:VI.
5. Dietrich TW, Canalis EM, Maina DM, Raisz LG. Hormonal control of bone collagen synthesis *in vitro*: effects of parathyroid hormone and calcitonin. **Endocrinology** 1976;98:943-9.
6. Reeve J, Tregear GW, Parsons JA. Preliminary trial of low doses of human parathyroid 1-34 peptide in treatment of osteoporosis. **Calcif Tissue Res** 1976;21(Suppl):469-77.
7. Reeve J, Meunier PJ, Pearsons JA, Bernaut M, Bijoet OLM, Coupron P, et al. Anabolic effects of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. **Br Med J** 1980;280:1340-4.
8. Tam CS, Heersche JN, 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.
9. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomized controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among post-menopausal women on oestrogen with osteoporosis. **Lancet** 1997;350:550-5.

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 Min Res** 2001;16:925-31.
12. Lane N, Sanchez S, Modin G, Genant H, Pierini E, Arnaud C. Parathyroid hormone treatment can reverse steroid-induced osteoporosis. **J Clin Invest** 1998;102:1627-33.
13. Orwoll E, Sheele W, Clancy A, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) therapy reduces the incidence of moderate/severe fractures in men with low bone density. **J Bone Min Res** 2001;16(Suppl 1):S162.
14. 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;344:1434-41.
15. Strewler G. Mineral metabolism and metabolic bone disease. In: Greenspan F, Strewler G, eds. **Basic & clinical endocrinology**. Prentice-Hall:New York 1997.p.263-316.
16. Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. **Clin Chem** 1998;44:805-9.
17. Kunii IS, Vieira JG. Circulating forms of parathyroid hormone detected with an immunofluorometric assay in patients with primary hyperparathyroidism and in hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. **Braz J Med Biol Res** 2001;34:1547-50.
18. Usdin TB, Hoare SRJ, Wang T, Mezey E, Kowalak JA. TIP39: A new neuropeptide and PTH2 receptor agonist from hypothalamus. **Nat Neurosci** 1999;2:941-3.
19. Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. **N Engl J Med** 2000;342:177-85.
20. Swarthout JT, D'Alonzo RC, Selvamurugan N, Partridge NC. Parathyroid hormone-dependent signaling pathways regulating genes in bone cells. **Gene** 2002;282:1-17.
21. Strewler G. Local and systemic control of osteoblast. **J Clin Invest** 2001;107:271-2.
22. Calvi LM, Sims NA, Hunzelman JL, Knight MC. Activated parathyroid hormone/ parathyroid hormone-related protein receptor in osteoblastic cells differentially affects cortical and trabecular bone. **J Clin Invest** 2001;107:277-86.
23. Goltzman D. Interactions of PTH and PTHrP with the PTH/PTHrP receptor and with downstream signaling pathways: exceptions that provide the rules. **J Bone Miner Res** 1999;14:173-7.
24. Rosen CJ, Rackoff PJ. Emerging anabolic treatments for osteoporosis. **Rheum Dis Clin North Am** 2001;27:215-33.
25. Plotkin H, Gundberg C, Mitnick M, Stewart AF. Dissociation of bone formation from resorption during 2-week treatment with human parathyroid hormone-related peptide-(1-36) in humans: potential as an anabolic therapy for osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2786-91.
26. Stewart AF, Cain RL, Burr DB, Jacob D, Turner CH, Hock JM. Six-month daily administration of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein peptides to adult ovariectomized rats markedly enhances bone mass and biomechanical properties: a comparison of human parathyroid hormone 1-34, parathyroid hormone-related protein 1-36, and SDZ-parathyroid hormone 893. **J Bone Miner Res** 2000;15:1517-25.
27. De Miguel F, Martinez-Fernandez P, Guillen C, Valin A, Rodrigo A, Martinez ME, et al. Parathyroid hormone-related protein (107-139) stimulates interleukin-6 expression in human osteoblastic cells. **J Am Soc Nephrol** 1999;10:796-803.
28. Cornish J, Callon KE, Lin C, Xiao C, Moseley JM, Reid IR. Stimulation of osteoblast proliferation by C-terminal fragments of parathyroid hormone-related protein. **J Bone Miner Res** 1999;14:915-22.
29. Esbrit P, Alvarez-Arroyo MV, De Miguel F, Martin O, Martinez ME, Caramelo C. C-terminal parathyroid hormone-related protein increases vascular endothelial growth factor in human osteoblastic cells. **J Am Soc Nephrol** 2000;11:1085-92.
30. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) *in vivo* is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. **Endocrinology** 2001;142:4047-54.
31. Suda T, Kobayashi K, Jimi E, Udagawa N, Takahashi N. The molecular basis of osteoclast differentiation and activation. **Novartis Found Symp** 2001;232:235-47; discussion 247-50.
32. Suda T, Udagawa N, Nakamura I, Miyaura C, Takahashi N. Modulation of osteoclast differentiation by local factors. **Bone** 1995;17(2 Suppl):87S-91S.
33. Mitnick MA, Grey A, Masiukiewicz M, Bartkiewicz M, Rios-Velez L, Friedman S, et al. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2001;280:E405-E412.
34. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese PT, Dunstan CR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. **J Bone Miner Res** 2001;16:348-60.
35. Shimizu N, Guo J, Gardella TJ. Parathyroid hormone (PTH)-(1-14) and -(1-11) analogs conformationally constrained by alpha-aminoisobutyric acid mediate full agonist responses via the juxtamembrane region of the PTH-1 receptor. **J Biol Chem** 2001;276:49003-12.
36. Kneissel M, Boyde A, Gasser JA. Bone tissue and its mineralization in aged estrogen-depleted rats after long-term intermittent treatment with parathyroid hormone (PTH) analog SDZ PTS 893 or human PTH (1-34). **Bone** 2001;28:237-50.
37. Pellegrini M, Bisello A, Rosenblatt M, Chorey M, Mierke DF. Conformational studies of RS-66271, an analog of parathyroid hormone-related protein with pronounced bone anabolic activity. **J Med Chem** 1997;40:3025-31.

Endereço para correspondência:

Marise Lazaretti Castro
Disciplina de Endocrinologia
Universidade Federal de São Paulo
Caixa Postal 20.266
04034-970 São Paulo, SP
e.mail: mlazaretti@endocrino.epm.br