

Teriparatida (PTH[1-34]rh): Uma nova perspectiva no tratamento da osteoporose

Teriparatide (PTH[1-34]rh): A new perspective in the treatment of osteoporosis

JULIANA HELENA ABREU DE OLIVEIRA⁽¹⁾, OSWALDO LUIS BRACCO⁽¹⁾, MARCIA KAYATH⁽¹⁾, ROBERTO GUARNIERO⁽²⁾

RESUMO

No momento, as medicações aprovadas para tratamento da osteoporose agem reduzindo a taxa de perda óssea e diminuindo a reabsorção óssea. A teriparatida é um fragmento recombinante sintético de 34 aminoácidos do hormônio paratireoide humano. A teriparatida se liga ao receptor de PTH da proteína G e estimula a formação e a ação dos osteoblastos, que são as células responsáveis pela formação dos ossos. Assim, a principal diferença entre o tratamento da osteoporose com teriparatida e o tratamento anti-reabsorção é que a teriparatida promove o crescimento de osso novo. Em estudos pré-clínicos, o uso intermitente de PTH foi associado com um aumento significativo da massa óssea gradeada em diversos locais. A exposição intermitente ao PTH durante 4 a 6 semanas em modelos de animais ovariectomizados leva a um aumento da espessura do osso gradeado. Há estudos clínicos que mostram que a teriparatida aumenta significativamente a densidade óssea e diminui a incidência de fraturas osteoporóticas vertebrais e não-vertebrais nas mulheres com osteoporose pós-menopáusia e têm risco alto de fratura, e aumenta a densidade óssea nos homens com osteoporose, tanto hipogonádica como idiopática. A teriparatida é dada por injeção subcutânea diária e foi associada com um mínimo de efeitos colaterais, além de não apresentar interações medicamentosas. Sendo assim, a teriparatida surge como uma abordagem completamente nova no tratamento da osteoporose, estimulando diretamente a formação do osso.

Descritores: Hormônio paratireoide, Teriparatida, Osteoporose

SUMMARY

Medications currently approved for treatment of osteoporosis act by slowing the rate of bone loss and decreasing bone resorption. Teriparatide is a synthetic recombinant 34-amino-acid fragment of human parathyroid hormone. Teriparatide binds to the G protein PTH receptor and stimulates the action of osteoblasts, which are the cells responsible for bone formation. Thus the main difference between teriparatide and antiresorptive therapy for osteoporosis is that the former promotes the growth of new bone. In preclinical studies intermittent PTH has been associated with a significant increase in cancellous bone mass at several sites. Intermittent exposure to PTH for 4-6 weeks in ovariectomized animal models leads to increased cancellous bone thickness. Clinical trials have shown that teriparatide significantly increases bone density and reduces the incidence of vertebral and non-vertebral osteoporotic fractures in women with postmenopausal osteoporosis at high risk of fractures and increases bone density in men with either hypogonadal or idiopathic osteoporosis. It is administered daily via subcutaneous injection, and has been associated with minimal side effects and no reported drug interactions. Therefore, teriparatide emerges as a completely new approach in the treatment of osteoporosis, directly stimulating new bone formation.

Key words: Parathyroid hormones; Teriparatide; Osteoporosis.

Trabalho realizado na Divisão Médica/Pesquisa Clínica Eli Lilly do Brasil
1 - Endocrinologistas, Pesquisadores Clínicos
2 - Professor Associado do IOT-FMUSP

Endereço para correspondência:

Roberto Guarniero
Rua João Moura 627 - Pinheiros - CEP 05412-911 - Tel. / Fax: 3062051 - São Paulo, SP

Trabalho recebido em 19/03/2003. Aprovado em 29/05/2003

This work was performed at the Eli Lilly do Brasil Clinical Research, Medical Division
1 - Doctors, Clinical Research
2 - Associate Professor of IOT-FMUSP

Address

Dr. Roberto Guarniero - Rua João Moura 627 - Pinheiros
São Paulo, SP 05412-911 - Brazil - Phone/Fax: (+55 11) 3062-0511

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença crônica e progressiva, que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura, com conseqüente redução da força óssea e maior susceptibilidade a fraturas. Assim, o tratamento ideal da osteoporose deveria ser aquele que levasse à formação de tecido ósseo, melhorasse a microarquitetura, restaurando a força óssea e conseqüentemente reduzindo o risco de fraturas.

Os medicamentos disponíveis até o momento para o tratamento da osteoporose são os anti-reabsortivos, que agem inibindo a perda óssea mediada pelos osteoclastos, reduzindo a remodelação óssea, possibilitando o ganho de densidade mineral óssea através de mineralização secundária⁽²⁴⁾. A teriparatida (PTH [1-34]rh) é um polipeptídeo sintético, obtido por técnica de DNA recombinante, que contém os aminoácidos 1 a 34 da região amino-terminal do hormônio das paratiróides (PTH) humano. Os primeiros 34 aminoácidos da molécula completa de 84 aminoácidos do PTH endógeno (PTH 1-84) são responsáveis pela sua ação biológica⁽²⁶⁾. Portanto, a teriparatida é idêntica à fração biologicamente ativa do PTH (1-84) endógeno e, administrada de forma intermitente, estimula a formação de tecido ósseo, melhora a microarquitetura óssea, o que aumenta a força óssea e leva a uma redução do risco de fraturas⁽²⁶⁾.

Fisiologia do PTH

O PTH é o principal regulador da homeostase do cálcio em mamíferos. O PTH responde de forma dinâmica às alterações da calcemia através de receptores na superfície celular das células principais das paratiróides sensíveis às variações do cálcio sérico. Elevações da calcemia inibem a liberação de PTH, enquanto reduções da calcemia levam a um aumento na liberação de PTH pelas glândulas paratiróides. Além de mobilizar o cálcio do tecido ósseo para o espaço extra-celular, o PTH atua nos rins, aumentando a atividade da enzima 1 α -hidroxilase e os níveis séricos de (1,25) dihidroxi-vitamina D, o que facilita a absorção de cálcio através do trato gastrointestinal. O PTH atua também nos túbulos renais otimizando a reabsorção de cálcio. Portanto, o PTH é o principal responsável pela manutenção dos níveis séricos de cálcio.

Ação dos Anti-reabsortivos e da Teriparatida na Remodelação Óssea

O esqueleto humano é constantemente renovado pela ação conjunta dos osteoclastos e osteoblastos, tipos celulares especializados que se originam de progenitores da medula óssea. Os osteoblastos são responsáveis pela formação e os osteoclastos pela reabsorção óssea. Os medicamentos disponíveis atualmente para prevenção e tratamento da osteoporose são agentes anti-reabsortivos, que atuam inibindo a perda óssea mediada pelos osteoclastos. Os anti-reabsortivos (estrógenos, raloxifeno, bisfosfonatos, calcitonina) suprimem a remodelação óssea, como demonstrado pela redução dos marcadores bioquímicos de formação e reabsorção óssea⁽²⁵⁾. O aumento da densidade mineral óssea observado com o uso destes medicamentos ocorre pela redução do espaço de remodelação e prolongamento da duração do tempo de mineralização, com conseqüente aumento da mineralização secundária. Diferentemente, a teriparatida atua estimulando a formação óssea,

INTRODUCTION

Osteoporosis is a progressive, chronic disease characterized by low bone mass and deterioration of the microarchitecture, with subsequent reduction of the bone strength and higher susceptibility to fracture. Thus, the ideal treatment of osteoporosis should promote the formation of bone tissue, improve the microarchitecture, restoring bone strength and therefore reducing the risk of fracture.

The medications currently available for the treatment of osteoporosis include the antiresorptives, that act by inhibiting osteoclast-mediated bone loss, reducing bone remodeling, and allowing mineral bone density to increase through secondary mineralization⁽²⁴⁾. Teriparatide [rh-PTH (1-34)] is a synthetic polypeptide obtained by the recombinant DNA technique and containing the amino acids 1-34 from the amino-terminal region of human parathyroid hormone (PTH). The first 34 amino acids of the complete 84-amino acid molecule of the endogenous PTH (PTH 1-84) are responsible for its biological action⁽²⁶⁾. Therefore, teriparatide is identical with the biologically active fraction of PTH (1-84) and, when administered intermittently, stimulates the formation of bone tissue, improves bone microarchitecture which, in turn, will increase bone strength and lead to a reduction of fracture risk⁽²⁶⁾.

PTH physiology

PTH is the main regulator of calcium homeostasis in mammals. PTH responds dynamically to calcemic changes by means of receptors in the cell surface of the main cells of parathyroids that are sensitive to changes in serum calcium. Calcemia increases will inhibit PTH release, while calcemia decreases will promote a higher release of PTH through the parathyroid glands⁽¹⁾. Besides mobilizing the calcium from bone tissue to extra-cellular space, PTH acts on the kidney increasing the activity of the enzyme 1 α -hydroxylase and the serum levels of (1,25) dihydroxy vitamin D, facilitating the calcium absorption by the gastrointestinal tract. PTH acts also on the renal tubuli by optimizing the resorption of calcium. Thus, PTH is the main responsible for the maintenance of the serum levels of calcium⁽¹⁾.

Action of antiresorptives and teriparatide in bone remodeling

The human skeleton is constantly renewed by joint action of osteoclasts and osteoblasts, specialized cell types originating from precursors of the bone marrow. Osteoblasts are responsible for bone formation, while osteoclasts are responsible for bone resorption. Currently available drugs used in the prevention and management of osteoporosis include antiresorptive agents, which act by inhibiting the osteoclast-mediated bone loss. Antiresorptives (estrogens, raloxiphen, biphosphonates, calcitonin) suppress bone remodeling as shown by the reduction of biochemical markers of bone formation and resorption⁽²⁵⁾. The increase in bone mineral density noticed with the use of these medications is due to the reduction in the remodeling space and to a higher mineralization time, the result being an increase in the secondary mineralization. Teriparatide, on the other hand, acts by stimulating bone formation through a stimulus to the action

via estímulo à ação e formação dos osteoblastos, promovendo aumento da força óssea pela formação de tecido ósseo novo, com conseqüente redução do risco de fraturas^(26,27).

PTH como estimulador da formação óssea

O hiperparatiroidismo (HPP) primário é definido classicamente como uma doença que cursa com perda óssea severa e elevação sérica persistente do PTH. Neste modelo clínico, observa-se que o PTH, quando produzido em excesso e de forma contínua, promove perda óssea e aumento do risco de fraturas⁽⁹⁾. No entanto, observações em pacientes com HPP sugerem que o PTH não só leve à perda óssea, mas também à formação óssea. Mesmo no HPP, o conteúdo ósseo da coluna vertebral apresenta-se relativamente preservado, em comparação ao conteúdo ósseo do esqueleto axial, sugerindo uma ação do PTH de proteção do osso trabecular⁽²²⁾. Estudos histomorfométricos de biópsias ósseas obtidas da crista ilíaca de pacientes com HPP demonstraram que, mesmo na condição de hipersecreção de PTH, haveria um estímulo da formação óssea, mediado pelo PTH, demonstrado pela preservação relativa do osso trabecular nesta condição⁽²¹⁾. Quando mulheres com HPP são comparadas a mulheres normais pareadas para idade, o volume ósseo trabecular é igual ou maior naquelas com hiperparatiroidismo primário⁽²⁰⁾. Portanto, dados obtidos a partir do HPP sugeriam que o PTH também exercia ação estimuladora da formação óssea.

Demonstrou-se posteriormente que a forma de administração do PTH poderia influenciar sua ação biológica. Administração de forma contínua levaria à perda óssea, enquanto que a administração intermitente do hormônio promoveria um estímulo à formação óssea, com melhora da microarquitetura e conseqüente aumento da massa óssea, reduzindo assim o risco de fraturas⁽⁷⁾.

Mecanismo de Ação

A teriparatida liga-se com afinidade semelhante à do PTH endógeno ao receptor ligado à proteína G⁽²⁾. A teriparatida estimula a ação dos osteoblastos, que são as células responsáveis pela formação óssea, aumentando assim a formação de osso novo⁽⁸⁾. Existem evidências de que este estímulo ocorra através da inibição da apoptose destas células e pelo estímulo à passagem de pré-osteoblastos a osteoblastos, aumentando o número de osteoblastos⁽⁸⁾.

Farmacocinética

A teriparatida injetada via subcutânea na dose de 20 µg/dia atinge rapidamente a circulação, atingindo pico em 30 minutos. Após o pico, há uma rápida redução dos níveis séricos, que se tornam indetectáveis em cerca de três horas⁽¹²⁾. A injeção pode ser realizada na parede abdominal ou na coxa. A teriparatida é eliminada rapidamente, não havendo acúmulo do medicamento no organismo com o passar do tratamento⁽⁴⁾.

Ação no Osso

Estudos de administração intermitente de PTH em animais demonstraram um aumento significativo da massa óssea trabecular em vários locais, sem perda de osso cortical ao longo do tempo⁽⁶⁾. O aumento da massa óssea obtido com a administração intermitente de PTH foi evidenciado em ratos, macacos,

and formation of osteoblasts and promoting an increase in bone strength by the formation of a new bone tissue and subsequent reduction of fracture risk^(26,27).

PTH as a bone formation stimulator

Classically, primary hyperparathyroidism (PHP) is defined classically as a disease that is accompanied by severe bone loss concomitantly to persistent increase of PTH. In this clinical model it can be seen that PTH, when produced in excess and continuously, promotes bone loss and increase of fracture risk⁽⁹⁾. However, observations in patients with PHP suggest that PTH leads not only to bone loss, but also to bone formation. Even in PHP, the bone contents of the backbone is relatively preserved as compared to the bone contents of the axial skeleton, suggesting that the PTH has a protective action on the trabecular bone⁽²²⁾. Histomorphometric studies of bone biopsies from the iliac crest in PHP showed that, even in the condition of PTH hypersecretion, stimulus of bone formation would occur, mediated by PTH, as shown by the relative preservation of the trabecular bone in this illness⁽²¹⁾. When women with PHP are compared with normal women paired for age, the trabecular bone volume is equal or higher in those women with primary hyperparathyroidism⁽²⁰⁾. Therefore, data obtained from PHP suggested that PTH also had a stimulating action on bone formation.

It was later shown that PTH, when continuously administered, promotes bone loss, while the intermittent administration of this hormone stimulates bone formation, with improvement of the microarchitecture and subsequent increase in bone mass, therefore reducing the risk of fracture⁽⁷⁾.

Mechanism of action

Teriparatide links to the receptor bound to the G protein⁽²⁾ with an affinity that is similar to that of the endogenous PTH. Teriparatide stimulates the action of osteoblasts (the cells responsible for bone formation), thus increasing new bone formation⁽⁸⁾. Evidences shows that this stimulus occurs by inhibition of apoptosis in the bone-forming cells and by stimulus to the transfer of preosteoblasts to osteoblasts, thus increasing the number of osteoblasts⁽⁸⁾.

Pharmacokinetics

When subcutaneously injected at a dose of 20 µg/day, teriparatide is quickly absorbed, reaching a peak at 30 minutes. After the peak the serum levels will rapidly decrease and become undetectable within approximately 3 hours⁽¹²⁾. The injection may be administered in the abdominal wall or in the thigh. Teriparatide is eliminated quickly and will not accumulate in the body during the treatment⁽⁴⁾.

Action on the bone

Studies on intermittent administration of PTH in animals showed a significant increase in trabecular bone mass in various sites, with no cortical bone loss along time⁽⁶⁾. The increase of bone mass obtained with PTH was evidenced in rats, monkeys, dogs and rabbits^(1,3,6). Intermittent exposure of ovariectomized animals to PTH for 4 to 6 weeks promoted an increase in the thickness of the trabecular bone in various sites, with no change in the number of trabeculae. An increase was noticed in the trabecular bone mass and in the bone strength, even in the absence of estrogen⁽³⁰⁾. The mechanical force in the femur and verte-

cachorros e coelhos^(1,3,6). A exposição intermitente de animais ooforectomizados ao PTH por cerca de 4 a 6 semanas promoveu um aumento da espessura do osso trabecular em vários locais, sem mudança no número de trabéculas. Notou-se aumento da massa óssea trabecular e da força óssea, mesmo na ausência de estrógeno⁽³⁰⁾. A força mecânica no fêmur e vértebras também aumenta após administração intermitente de PTH⁽¹⁹⁾. Além disso, demonstrou-se recentemente que o tratamento de fraturas em ratos com dose baixa de PTH, de forma intermitente, aumenta a formação do calo ósseo através da estimulação precoce de células progenitoras, aumento das proteínas da matriz óssea, e aumento da osteoblastogênese na fase de remodelação do calo ósseo, o que fortalece o conceito de que o PTH atue favoravelmente no processo de reparo ósseo⁽¹⁶⁾.

Apesar de efeito predominante no osso trabecular, em estudo recente, demonstrou-se que a administração de PTH por 36 semanas em ratas ooforectomizadas levou a um aumento da formação de osso cortical, especialmente na superfície endocortical⁽¹⁰⁾.

ESTUDOS CLÍNICOS

Mulheres na pós-menopausa

O primeiro estudo clínico controlado utilizando PTH foi realizado em 1976, por Reeve et al.⁽²³⁾, que trataram quatro mulheres com PTH (1-34) por 6-24 meses. Neste estudo foi observado um aumento da remodelação óssea, com predomínio da formação sobre a reabsorção⁽²³⁾. Recentemente, Neer et al.⁽¹⁷⁾ realizaram estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, para avaliar a ação da teriparatida PTH [1-34] no tratamento da osteoporose severa na pós-menopausa. Foram incluídas 1637 mulheres, com o objetivo de se avaliar a ação da teriparatida sobre o risco de novas fraturas. As pacientes foram divididas em três grupos: Placebo, teriparatida 20 µg e 40 µg/dia por via subcutânea. As pacientes foram tratadas em média por 18 meses. Os resultados evidenciaram um aumento de massa óssea significativa, com cerca de 10% a 13% de incremento na densidade mineral óssea na coluna vertebral e de 3 a 5% no quadril com 20 e 40 µg/dia, respectivamente. Houve redução significativa de 65% no risco de fraturas vertebrais e adicionalmente de 53% para fraturas não-vertebrais no grupo em 20 µg (Figura 1). Observou-se também redução de 90% no risco de fraturas moderadas e severas no mesmo grupo em relação ao placebo com a dose de 20 µg (Figura 2)⁽¹⁷⁾. Os autores concluíram que a teriparatida reduz de forma significativa o risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa com osteoporose severa. Este benefício clínico reflete sua capacidade de estimular a formação óssea e promover melhora na microarquitetura óssea⁽⁶⁾. Além disso, demonstrou-se que os resultados de ganho de densidade mineral óssea e redução do risco de fraturas observados neste estudo ocorreram independentemente de idade, presença de fraturas prévias e

brae also increases after intermittent administration of PTH⁽¹⁹⁾. Also, it was shown recently that the management of fractures in rats by intermittent administration of low doses of PTH will increase the formation of bone callus through early stimulation of parent cells, increase of the bone matrix proteins and increase of osteoblastogenesis during the remodeling phase of the bone callus; this reinforces the concept that PTH acts favorably in the process of bone repair⁽¹⁶⁾.

In spite of PTH's prevailing effect on the trabecular bone, a recent study has shown that the administration of PTH for 36 weeks in ovariectomized rats has led to an increase of cortical bone formation, particularly in the endocortical surface⁽¹⁰⁾.

CLINICAL STUDIES

Postmenopausal women

The first controlled clinical study using PTH was performed in 1976 by Reeve et al.⁽²³⁾, who treated four women with PTH during 6 months. In this study the authors observed an increase in bone remodeling, with a prevalence of bone formation over resorption⁽²³⁾. More recently, Neer et al.⁽¹⁷⁾ performed a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study to evaluate the action of teriparatide [PTH (1-34)] in the management of severe osteoporosis in postmenopausal women. A total of 1637 women were included with the purpose of evaluating the prevention of new fractures. The patients were divided into three groups, that is, placebo, teriparatide at 20 µg/day and teriparatide at 40 µg/day s.c.. On the average, patients were treated for 18 months. The results showed a significant increase in bone mass, with a 10% to 13% increment in the bone mineral density in the backbone and 3% to 5% in the hip at 20 µg/day and 40 µg/day, respectively. Also, a significant (65%) reduction occurred in the risk of vertebral fracture and 53% of non-vertebral fracture in the 20-µg group (Figure 2). A 90% reduction in the risk of moderate and severe fracture was also observed in the same group as compared to placebo at 20-µg dose⁽¹⁹⁾. (Figure 3) The authors reached the conclusion that teriparatide significantly reduces the risk of fracture in postmenopausal

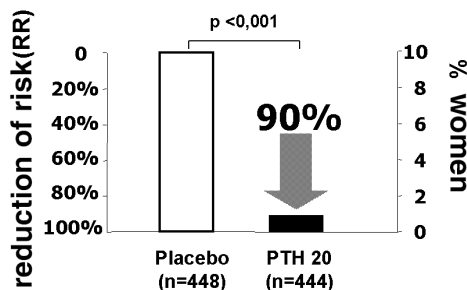


Figura 1 - Comparado ao placebo, PTH [1-34] rh na dose de 20 mg/dia levou a uma redução do risco de fraturas vertebrais moderadas ou severas de 90%. Modificado de Neer et al., N Engl J Med 2001; 344:1434-41

Figure 1: Compared to placebo PTH [1-34] rh at a dose of 20-mg/day, it led to a 90% risk reduction moderate or severe fractures. Modified from Neer et al., N Engl J Med 2001; 344:1434-41

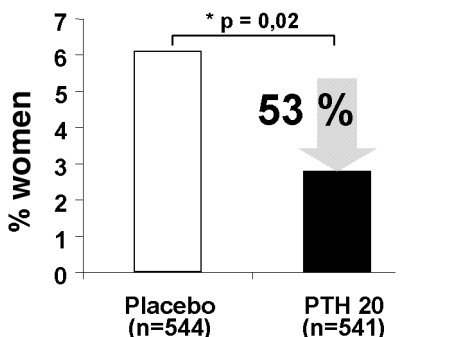


Figura 2: Comparado ao placebo, PTH [1-34] rh na dose de 20 mg/dia levou a uma redução do risco de fraturas não-vertebrais por fragilidade de 53%. Modificado de Neer et al., N Engl J Med 2001; 344:1434-41

Figure 2: Compared to placebo at PTH [1-34] rh at a dose of 20-mg/day, it led to a 53% risk reduction in non-vertebral fractures due to fragility. Modified from Neer et al., N Engl J Med 2001; 344:1434-41

densidade mineral óssea no início do estudo, mostrando que as ações da teriparatida não dependem de tais fatores⁽¹⁵⁾.

Com o objetivo de coletar dados de segurança e eficácia da teriparatida 20 µg após parada do tratamento, foi realizado o Estudo de Acompanhamento. Pacientes que haviam participado dos estudos clínicos foram observados por aproximadamente 30 meses após suspensão do tratamento com teriparatida. As fraturas vertebrais foram avaliadas após uma mediana de 18 meses, e o risco de novas fraturas vertebrais foi significativamente mais baixo nos pacientes que haviam recebido teriparatida 20 µg, em comparação com o grupo de havia recebido placebo⁽¹⁴⁾. Os dados do estudo de acompanhamento mostraram uma redução significativa do risco de fraturas não vertebrais após uma mediana de acompanhamento de 30 meses⁽¹³⁾. Estes dados fornecem evidências de que haja redução contínua do risco de fraturas mesmo após o finalização do tratamento com teriparatida.

Homens

O primeiro estudo clínico utilizando PTH em homens com osteoporose idiopática foi realizado por Kurland et al.⁽¹¹⁾. Foram estudados 23 homens com osteoporose idiopática para os quais foram administradas, por via subcutânea, 20 µg por dia de teriparatida ou placebo, por um período de 18 meses. Evidenciou-se um ganho de densidade mineral óssea na coluna vertebral no grupo em uso de PTH, e ausência de resposta no grupo placebo⁽¹¹⁾. A eficácia e a segurança da Teriparatida foram avaliadas em um estudo multicêntrico realizado por Orwoll et al.⁽¹⁸⁾ onde foram avaliados 437 homens com osteoporose idiopática e secundária a hipogonadismo nas doses de 20 e 40 µg/dia. Observou-se aumento significativo na densidade mineral óssea da coluna vertebral e colo de fêmur, principalmente na dose de 20 µg/dia, após uma mediana de tratamento de 11 meses⁽¹⁸⁾. A resposta à teriparatida ocorreu independentemente da presença ou não de hipogonadismo⁽¹⁸⁾.

Segurança

A maioria das pacientes em uso de teriparatida no estudo publicado por Neer não apresentaram elevação significativa da calcemia. Entretanto, 11% das pacientes apresentaram elevação transitória do cálcio sérico dentro do limite da normalidade, e 3% apresentaram hipercalcemia detectada por mais de uma vez, sendo as medidas realizadas até 6 horas após a injeção⁽¹⁷⁾. Medidas realizadas previamente às próximas injeções não detectaram elevações do cálcio sérico nos grupos de tratamento com teriparatida. Não houve aumento na formação de litíase renal. Os principais eventos adversos encontrados nos estudos clínicos com a teriparatida foram hipercalcemia (3%), e câimbras (6%). Suspensão do tratamento por eventos adversos ocorreu em 6% das pacientes, sendo este valor semelhante ao placebo⁽¹⁷⁾.

Os estudos com Teriparatida foram suspensos em 1998, quando foi evidenciado aumento do número de osteossarcomas em estudos de toxicologia com esta medicação em ratos Fisher 344⁽²⁹⁾. No entanto, a avaliação criteriosa dos dados observados em ratos sugeriu que estes não poderiam ser extrapolados para humanos por algumas razões: o esqueleto dos ratos cresce, diferentemente dos humanos, de forma contínua por toda a vida; há uma resposta exagerada do esqueleto do rato à

women with severe osteoporosis. This clinical benefit reflects the drug's ability to stimulate bone formation and to promote improvement in the bone microarchitecture⁽⁵⁾, and therefore an increase of bone mass and muscular strength. It was also shown that the gain in bone mineral density and reduction of fracture risk observed in this study did not depend on age, the presence of previous fractures and the value of bone mineral density in the beginning of the study, showing that the action of teriparatide does not depend on such factors⁽¹⁵⁾.

With the purpose of collecting safety and efficacy data of 20 µg teriparatide after the therapy is suspended, a follow-up study was performed in which the patients who had participated in the clinical trials were observed for approximately 30 months after the final evaluation. The vertebral fractures were evaluated after a mean monitoring period of 18 months, and the risk of new vertebral fractures was significantly lower in the patients on teriparatide 20 µg, as compared with the placebo group⁽¹⁴⁾. The data of the follow-up study also showed a significant reduction in the risk of non-vertebral fracture after a mean follow-up period of 30 months⁽¹³⁾. These data provide evidence of a continuous reduction in the risk of fracture even after the treatment with teriparatide is completed.

Men

The first clinical study to use PTH in men with idiopathic osteoporosis was performed by Kurland et al.⁽¹¹⁾. A total of 23 men with idiopathic osteoporosis received 20 µg/day teriparatide or placebo s.c., for 18 months. A gain of bone mineral density in the backbone was noticed in the PTH group, and lack of response was noticed in the placebo group⁽¹¹⁾. The efficacy and safety of teriparatide was evaluated in a multicenter study by Orwoll et al.⁽¹⁸⁾ where 437 men with idiopathic osteoporosis and secondary to hypogonadism were evaluated at 20 µg/day and 40 µg/day. A significant increase in bone mineral density of the backbone and the femur collum was observed, mainly in the 20 µg/day group after an average treatment period of 11 months⁽¹⁸⁾. The response to teriparatide has occurred independently of the presence or not of hypogonadism⁽¹⁸⁾.

Safety

Most patients on teriparatide in Neer's study did not show any significant increase in calcemia. However, 11% of the female patients presented a transient increase in serum calcium within normal limits, while in 3% hypercalcemia was detected more than once, with the measures performed up to 6 hours after the injection⁽¹⁷⁾. Measures made before the injection detected no increases in the serum calcium in the groups treated with teriparatide. No increase in the formation of renal lithiasis was observed. The main adverse events found in clinical studies with teriparatide were hypercalcemia (3%) and cramps (6%). Six percent of the patients were withdrawn from treatment due to adverse events, a percentage similar to that found in the placebo group⁽¹⁷⁾.

The studies with teriparatide were suspended in 1998, when an increase in the number of osteogenic sarcomas was shown in toxicological studies with this drug in Fisher-344 rats⁽²⁹⁾. However, a judicious evaluation of data observed in rats suggested that such data could not be extrapolated to humans, for the following reasons: unlike humans, the rat skeleton grows continuously throughout their lives; also, the rat skeleton presents an exa-

teriparatida; neste trabalho, onde se evidenciou aumento de osteossarcomas, os animais receberam o medicamento por todo o seu período de vida; tempo de tratamento muito diferente do preconizado que seja utilizado em humanos, que corresponde a um curto período (18 meses). Além disso, as doses utilizadas foram 3-30 vezes maiores que as doses utilizadas em humanos. No HPP, situação em que há uma elevação constante dos níveis de PTH, não há uma associação entre o aumento do PTH sérico e maior risco de osteossarcoma⁽²⁸⁾. Além disso, em estudos utilizando macacos, em que estes receberam tratamento de 5 µg/kg/dia de teriparatida por via subcutânea por 18 meses não se observou a presença de osteossarcomas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Teriparatida é uma nova terapia no tratamento da osteoporose severa, pois apresenta um mecanismo de ação distinto das medicações atualmente disponíveis. A teriparatida aumenta a densidade mineral óssea de forma significativa, melhora a microarquitetura óssea, reduz o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais em mulheres com alto risco para fraturas. Mostrou-se também eficaz no tratamento da osteoporose em homens, com ou sem hipogonadismo. Portanto, a teriparatida surge como uma nova perspectiva no tratamento da osteoporose, que passa a basear-se na formação de tecido ósseo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burr DB, Hiranó T, Turner CH, Hotchkiss C, Brommage R, Hock JM. 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* 16:157-165, 2001.
2. Carter PH, Shimizu M, Luck MD, Gardella TJ. The hydrophobic residues phenylalanine 184 and leucine 187 in the type-1 parathyroid hormone (PTH) receptor functionally interact with the amino-terminal portion of PTH-(1-34). *J Biol Chem* 274:31955-31960, 1999.
3. Cheng PT, Chan C, Muller K. Cyclical treatment of osteopenic ovariectomized adult rats with PTH (1-34) and pamidronate. *J Bone Miner Res* 10:119-126, 1995.
4. Cosman F, Nieves J, Woelfel L, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid responsiveness in postmenopausal women with osteoporosis during treatment with parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 83:788-790, 1998.
5. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 16:1846-1853, 2001.
6. Hock JM, Gera I, Fonseca J, Raisz LG. Human parathyroid hormone (1-34) increases bone mass in ovariectomized and orchidectomized rats. *Endocrinology* 122:2899-2904, 1988.
7. Hock JM, Gera I. Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 7:65-72, 1992.
8. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 104:439-446, 1999.
9. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowley CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 14:1700-1707, 1999.
10. 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* 28:237-250, 2001.
11. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3069-3076, 2000.
12. Lindsay R, Nieves J, Henneman E, Shen V, Cosman F. Subcutaneous administration of the amino-terminal fragment of human parathyroid hormone-(1-34): kinetics and biochemical response in estrogenized osteoporotic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1535-1539, 1993.
13. Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD, Hossain A, Mitlak BH. Reduction in nonvertebral fragility fractures and increase in spinal bone density is maintained 31 months after discontinuation of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in postmenopausal women with osteoporosis. In: 84th ANNUAL MEETING THE ENDOCRINE SOCIETY, San Francisco, 19-22 June, 2002. (Abstract #OR35-6)
14. Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD, Mitlak B. Incident vertebral fractures during an 18 month observation period following discontinuation of ly333334 [recombinant human parathyroid hormone (1-34), rhPTH(1-34)] use in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 16(Suppl 1):S163, 2001.

generated response to teriparatide; in this study, where an increase in the number of osteogenic sarcomas was shown, the animals received the drug for their entire lifetimes; the treatment period was very different from the one prescribed for human beings, which is short (18 months). Also, the doses employed were 3 to 30 times higher than the ones used in humans. In the PHP, a condition where a constant increase in PTH levels occur, there is no association with the increase of risk of osteogenic sarcoma⁽²⁸⁾. Moreover, in studies in monkeys, where the animals were treated with 5 µg/kg/day teriparatide s.c. for 18 months, no presence of osteogenic sarcomas was observed.

FINAL CONSIDERATIONS

Teriparatide is a new therapy in the treatment of severe osteoporosis, since its mechanism of action is distinct from that of the currently available drugs. Teriparatide significantly increases bone mineral density, improves the bone microarchitecture, and reduces the risk of vertebral and non-vertebral fracture in women at high risk of fractures. Also, this drug has shown to be effective in the management of osteoporosis in men with or without hypogonadism. Therefore, teriparatide appears as a new perspective in osteoporosis management, which starts to be based on bone tissue formation.

15. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:18-23, 2003.
16. Nakajima A, et al.: Mechanisms for enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1-34). *J Bone Miner Res* 17:2038-2047, 2002.
17. Neer R, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441, 2001.
18. Orwoll ES, et al. The effect of Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1-34) therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:9-17, 2003.
19. Oxlund H, Dalstra M, Ejersted C, Andreassen TT. Parathyroid hormone induces formation of new cancellous bone with substantial mechanical strength at a site where it had disappeared in old rats. *Eur J Endocrinol* 146:431-438, 2002.
20. Parisien M, Cosman F, Mellish RW et al. Bone structure in postmenopausal hyperparathyroid, osteoporotic and normal women. *J Bone Miner Res* 10:1393-1399, 1995.
21. Parisien M, Mellish RW, Silverberg SJ, Shane E, Lindsay R, Bilezikian JP, Dempster DW. Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: Trabecular strut analysis. *J Bone Miner Res* 7:913-919, 1992.
22. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Lindsay R, Bilezikian JP, Dempster DW. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 930-938, 1990.
23. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 280 (6228): 1340-4, 1980.
24. Reid IR. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: a comparative review. *Drugs Aging* 15:349-63, 1999.
25. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 289:1508-1514, 2000.
26. Rosen CJ, Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis: *J Clin Endocrinol Metab* 86:957-964, 2001.
27. Rubin MR, Bilezikian JP. The potential of parathyroid hormone as a therapy for osteoporosis. *Int J Fertil* 47:103-115, 2002.
28. Tashjian AH, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 17:1151-1161, 2002.
29. Vahle JL, Sato M, Long GG et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injection of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 30:312-321, 2002.
30. Watson PH, Lazowski, Fraher LJ, Steer BM, Hodsman AB. PTH restores bone mass and enhances osteoblast IGF-I gene expression in ovariectomized rats. *Bone* 1:61-69, 1995.