Uso racional de medicamentos: temas selecionados

3

Teriparatida: o real valor

ISSN 1810-0791 Vol. 4, Nº 3
Brasília, fevereiro de 2007

Lenita Wannmacher*

Resumo

O paratormônio humano recombinante com 34 ou 84 aminoácidos constitui nova abordagem no tratamento da osteoporose, com capacidade de aumentar massa óssea e diâmetro dos ossos e restaurar a microarquitetura óssea, assim reduzindo o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais em homens e mulheres pós-menopáusicas. Apesar de sua eficácia, teriparatida apresenta desvantagens, tais como a administração subcutânea diária, a necessidade de estocagem sob refrigeração, o alto custo e o monopólio comercial. No Brasil, a solicitação judicial desse medicamento aos órgãos públicos exige que ele seja bem indicado, isto é, que se destine à prevenção ou ao tratamento de indivíduos com alto risco de fratura. Os melhores candidatos são aqueles com prévias fraturas vertebrais (compressivas, sintomáticas ou assintomáticas) ou com valores muito baixos de densidade mineral óssea DMO ou não-responsivos a outras alternativas, tais como alendronato, risedronato, raloxifeno e ranelato de estrôncio, todos com benefício definido na prevenção de fraturas. A maioria das evidências relaciona-se a osteoporose pós-menopáusica. Não se encontram estudos relevantes com respeito à osteoporose induzida por corticoterapia.

Introdução

A osteoporose, doença caracterizada por diminuição global da massa óssea e deterioração estrutural do tecido ósseo, leva a fragilização dos ossos e aumento da suscetibilidade a fraturas, especialmente de quadril, espinha dorsal e punho. A osteoporose resulta de envelhecimento natural, impedimento de desenvolvimento de pico de massa óssea (por puberdade retardada ou desnutrição) ou excessiva perda óssea na fase adulta, fruto de deficiência estrogênica na mulher, desnutrição ou uso de corticosteróides[1,2]. A osteoporose vem sendo mundialmente considerada um dos principais problemas de saúde pública, devido a repercussões individuais (mortalidade, morbidade, incapacidade funcional) e sociais (diminuição da força de trabalho, aumento do risco de institucionalização, ônus econômico)[3,4]. As fraturas de quadril são consideradas as mais sérias, induzindo hospitalização, letalidade em torno de 20% e incapacidade permanente em 50% dos casos. Em 1990, havia 1,7 milhões de fraturas de quadril isoladas no mundo. Com o crescimento demográfico, estima-se seu aumento para seis milhões até 2050[1].

As fraturas vertebrais ocorrem em 30% e 50% das mulheres com 75 e 85 ou mais anos, respectivamente[5]. Fraturas não-vertebrais também são comuns, predizendo novas fraturas[6].

Dada a crescente prevalência da doença, surgem novas propostas de manejo. Na atualidade, interessam as estratégias que demonstrem controle de desfechos de relevância

*Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2005-2009. É autora de quatro livros de Farmacologia Clínica.

clínica, os quais incluem: redução de risco de fraturas de quadril e vértebras associadas à osteoporose, redução de manifestações clínicas relacionadas a fraturas (dor lombar, cifose, incapacidade funcional) e manutenção da qualidade de vida. As evidências de benefício clínico provêm de metanálises e ensaios clínicos randomizados de grande porte[7]. Qualquer intervenção só estará justificada quando mostrar eficácia comprovada em reduzir a incidência de fraturas. Em revisão anterior[8], mostrou-se tal benefício com suplementação de vitamina D, isolada ou associada a cálcio (para redução de fraturas não-vertebrais), administração de bisfosfonatos (protetores contra fraturas vertebrais e não-vertebrais) e raloxifeno (redutor de fraturas vertebrais). Posteriormente, revisaram-se as novas evidências em relação ao papel de cálcio e vitamina D na osteoporose, visualizando-se seu benefício em fraturas não-vertebrais, em idosos institucionalizados, sem fratura prévia e com deficiência de vitamina D[9].

Atualmente, comercializam-se no Brasil teriparatida e ranelato de estrôncio, considerados novos tratamentos para osteoporose.

Teriparatida, objeto desta revisão, está registrada no país desde 2003[10]. O interesse de cotejá-la com outros medicamentos - relativamente a eficácia, segurança e custo-efetividade - prende-se à existência de um só fabricante e ao alto preço: uma caneta descartável com 3 mL de solução, contendo 250 μg/mL, custa R$ 2.316,28[11]. Cada apresentação provê tratamento para um mês, por meio de injeções subcutâneas diárias. Há necessidade de estocagem sob refrigeração. Alto custo, necessidade de administração subcutânea diária e de refrigeração constituem desvantagens da terapia com teriparatida[12].

Pelo alto custo, esse medicamento vem sendo muito solicitado por via judicial às instâncias governamentais.

Teriparatida corresponde ao paratormônio recombinante humano [rh PTH (1-34)], cuja cadeia de 34 aminoácidos tem seqüência idêntica à do segmento biologicamente ativo do hormônio da paratireóide. O paratormônio recombinante regula concentração de cálcio no fluido extracelular, metabolismo ósseo e reabsorção tubular renal de cálcio e fosfato. Pode produzir "redistribuição óssea", caracterizada por aumento de massa óssea em alguns sítios (fêmur, vértebras) e redução em outros (terço distal do rádio)[13], cujo significado clínico ainda não está estabelecido. Aumenta a massa óssea e o diâmetro dos ossos e restaura a microarquitetura óssea em homens e mulheres[14]. Esses mecanismos contribuem para aumentar a força do osso e reduzir o risco de fraturas relacionadas à osteoporose[15].

Atuando de forma idêntica, existe a versão recombinante do PTH humano com 84 aminoácidos[16]. Esse agente contém a região C-terminal do PTH.

Metanálise[17] de quatro ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e com mais de 30 meses de seguimento mostrou que teriparatida [rh PTH (1-34)] também reduziu consistente e significativamente o risco de dor lombar de diferentes intensidades em comparação a placebo e fármacos anti-resorptivos.

A qualidade de vida relaciona-se significativamente com o grau de fraturas vertebrais, sendo que as mais graves associam-se a menos função física, mais sintomas e estado emocional mais comprometido. Comparando-se teriparatida (20 μg/dia) a placebo, as fraturas mais graves ocorreram em 0,7% e 4,7%, respectivamente. Ao proteger contra essas fraturas, teriparatida beneficiou, indiretamente, a qualidade de vida[18].

Teriparatida pode ser indicada em homens e mulheres pós-menopáusicas com alto risco de fratura. Os melhores candidatos são aqueles com fraturas vertebrais prévias (compressivas, sintomáticas ou assintomáticas) ou com valores muito baixos de DMO[13].

Evidências sobre teriparatida em osteoporose

Osteoporose pós-menopáusica

Em revisão sistemática de vinte ensaios clínicos randomizados, [rh PTH (1-34)] aumentou a densidade mineral vertebral em osteoporose pós-menopáusica. Porém, o efeito foi menos evidente em sítios não-vertebrais e osteoporose induzida por corticóides. A segurança em longo prazo e a eficácia sobre fraturas não-verterais não foram determinadas[19].

Em revisão do *Clinical Evidence*[20], categorizaram-se os seguintes medicamentos como tendo benefício definido em prevenção de fraturas: alendronato, risedronato, raloxifeno, [rh PTH (1-34)] e ranelato de estrôncio.

Teriparatida *versus* placebo

Em ensaio clínico randomizado e duplo-cego (*Fracture Prevention Trial*)[14], 1637 mulheres pós-menopáusicas com fraturas vertebrais prévias foram alocadas para receber doses diárias subcutâneas de 20 ou 40 μg de [rh PTH (1-34)] ou placebo por 21 meses em média. O paratormônio diminuiu o risco de novas fraturas vertebrais (5% e 4%, respectivamente com 20 e 40 μg, *versus* 14% no grupo placebo). Os riscos relativos de fraturas, comparativamente ao placebo, foram 0,35 e 0,31 (IC95%: 0,22-0,55 e 0,19-0,50), respectivamente para doses de 20 e 40 μg/dia. Novas fraturas não-vertebrais ocorreram em 6% das mulheres do grupo placebo e em 3% daquelas em cada grupo que recebeu [rh PTH (1-34)] (RR = 0,47 e RR = 0,46, respectivamente; IC95%: 0,25-0,88 e 0,25-0,861). Ambas as doses aumentaram a DMO total. A maior dose diminuiu a DMO no rádio por mais dois pontos percentuais. Mulheres que receberam a dose mais alta de [rh PTH (1-34)] referiram mais náusea transitória ($P < 0,001$) e cefaléia ocasional ($P = 0,01$) em comparação ao placebo.

Estudo de seguimento[21] do ensaio precedente avaliou a incidência de novas fraturas vertebrais até 18 meses após a cessação de uso de teriparatida. A redução do risco de fratura associada com tratamento prévio de 20 e 40 μg de teriparatida foi 41% ($P = 0{,}004$) e 45% ($P = 0{,}001$), respectivamente, *versus* placebo. Outros fármacos contra a osteoporose foram usados por 47% das mulheres durante o seguimento, predominantemente nas que receberam placebo previamente ($P = 0{,}04$).

As mesmas mulheres foram analisadas para verificar o risco de fraturas não-vertebrais em outro estudo de seguimento[22]. A redução desse risco persistiu ao menos até 50 meses após a suspensão do tratamento. Outros fármacos contra osteoporose foram empregados durante o seguimento por 60% das mulheres, com predomínio nas que receberam placebo previamente ($P < 0{,}05$).

A relação entre fraturas prévias e o risco de novas fraturas foi avaliada em 931 mulheres pós-menopáusicas que receberam teriparatida (20 μg /dia) ou placebo no *Fracture Prevention Trial* e tinham pelo menos uma fratura vertebral no início do estudo. Ao contrário das pacientes do grupo placebo, as que receberam teriparatida não aumentaram significativamente o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais, nem houve associação entre risco de novas fraturas e número e gravidade das fraturas prévias[23].

Ainda com dados do *Fracture Prevention Trial,* análise secundária avaliou dor lombar em mulheres que receberam 20 μg de teriparatida (n = 541) ou placebo (n = 544) por 19 meses em média. Houve diminuição de risco relativo de 31% para dor lombar moderada e intensa (16,5% *vs*. 11,5%; $P = 0{,}016$) e de 57% para dor lombar intensa (5,2% *vs*. 2,2%, $P = 0{,}011$). Também houve redução na dor lombar associada a fraturas vertebrais[24].

Ainda com base naquele estudo, verificou-se o efeito da teriparatida em mulheres pós-menopáusicas com déficit de função renal. As reduções de risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais mediadas por [rh PTH (1-34)] foram similares e não diferiram significativamente em pacientes com função renal normal ou alterada ($P > 0{,}05$). Também não houve efeitos adversos de relevância clínica diferentes entre os grupos[25].

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo[26] avaliou a segurança e o efeito de 100 μg/dia de [rh PTH (1-84)] sobre a incidência de fraturas vertebrais em 2532 mulheres pós-menopáusicas com baixa DMO por 18 meses. Todas recebiam cálcio (700 mg/dia) e vitamina D3 (400 U/dia). O paratormônio reduziu o risco de novas fraturas vertebrais ou a piora das já existentes nos pacientes que completaram o estudo (RR = 0,60; IC95%: 0,36-1,00; $P = 0{,}05$). Porém, aumentou a percentagem de participantes com hipercalciúria, hipercalcemia e náusea, comparativamente ao placebo.

Teriparatida *versus* estrógeno

Pequeno ensaio clínico randomizado[27] mostrou que [rh PTH (1-34)] mais estrógeno reduziu significativamente a proporção de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas (diagnosticadas por terem 15% de redução em comprimento vertebral) comparativamente a estrógeno isolado, após três anos: 12% no grupo [rh PTH (1-34)] mais estrógeno *versus* 41% no grupo estrógeno isolado ($P = 0{,}04$).

Outro ensaio clínico randomizado e duplo-cego[28] foi conduzido em mulheres pós-menopáusicas com DMO baixa ou osteoporose, as quais receberam placebo subcutâneo + terapia de reposição hormonal (TRH) ou 40 μg/dia de teriparatida por via subcutânea + TRH por 13,8 meses em média. Todas as pacientes recebiam suplementação diária de cálcio e vitamina D. Comparativamente à reposição hormonal isolada, a terapia combinada aumentou a DMO em todos os sítios pesquisados, exceto no terço distal do rádio, onde diminuiu. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, sendo náusea e cãibras mais freqüentes no grupo de terapia combinada.

Teriparatida *versus* alendronato

Em ensaio clínico randomizado e duplo-cego[13], 146 mulheres pós-menopáusicas receberam 40 μg/dia de teriparatida por via subcutânea mais placebo oral ou 10 mg/dia de alendronato por via oral mais placebo injetável durante 14 meses. PTH aumentou significativamente a DMO de vértebras lombares em comparação a alendronato ($P < 0{,}001$), mas diminuiu a DMO no terço distal do rádio comparativamente a alendronato ($P \leq 0{,}05$). A incidência de fraturas não-vertebrais foi significativamente menor no grupo da teriparatida (4,1% *versus* 13,7%; $P < 0{,}05$). Ambos os tratamentos foram bem tolerados, embora tivesse ocorrido hipercalcemia assintomática transitória com teriparatida. Após o término desse ensaio, 72% das pacientes participaram de um estudo de seguimento (mais 18 meses) para averiguar a manutenção do benefício de teriparatida sobre dor lombar de qualquer intensidade. As diferenças de dor lombar, determinadas por teriparatida e alendronato, permaneceram até 2,5 anos de seguimento[29].

Associação entre teriparatida e outros medicamentos anti-osteoporose

A combinação de [rh PTH (1-34)] com estrógenos, calcitonina e bisfosfonatos não tem evidenciado resultados superiores aos de teriparatida isolada sobre a redução de risco de fraturas[13]. Em ensaio clínico[30], 238 mulheres pós-menopáusicas receberam 100 μg/dia de [rh PTH (1-84)] ou 10 mg/dia de alendronato ou ambos. Ao término de 12 meses, a combinação de [rh PTH (1-84)] e alendronato não foi mais eficaz do que a monoterapia com [rh PTH (1-84)] em termos de aumento de DMO. Alterações em vários marcadores sugeriram que o uso concomitante de alendronato reduziria os efeitos anabólicos do paratormônio. Dando continuidade ao estudo[31], as mulheres que receberam somente [rh PTH (1-84)] por um ano foram randomizadas para receber placebo (n = 60) ou alendronato (n = 59) por mais um ano. Após 24 meses, os ganhos

da terapia com PTH foram mantidos ou incrementados pela terapia com alendronato, mas perdidos se o paratormônio não foi seguido pelo agente anti-resorptivo.

Metanálise[22] de treze ensaios confirmou esses resultados e mostrou a eficácia de teriparatida isolada ou em combinação com agentes anti-resorptivos na redução de risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais.

Em pacientes previamente tratados com raloxifeno, o aumento de DMO induzido por 20 μg/dia de teriparatida [rh PTH (1-34)], administrados subcutaneamente por 18 meses, foi comparável ao proveniente da terapia em pacientes virgens de tratamento. Ao contrário, tratamento prévio com alendronato reduziu a resposta de DMO e marcadores ósseos à metade dos valores obtidos nos pacientes que receberam raloxifeno. Depois de 18 meses, a DMO lombar média aumentou 10,2% no grupo raloxifeno, comparativamente a 4,1% no grupo alendronato ($P < 0,05$). A DMO do quadril aumentou significativamente em relação ao valor basal no grupo raloxifeno e não diferiu nos pacientes que receberam previamente alendronato. Logo, o tratamento prévio com alendronato contrapõe-se ao efeito de teriparatida sobre DMO, particularmente nos primeiros seis meses[33].

Ensaio clínico randomizado de seis meses de duração[34] comparou a combinação de teriparatida e raloxifeno ($n = 69$) com teriparatida mais placebo ($n = 68$) em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Marcadores de formação óssea e DMO espinhal aumentaram similarmente nos dois grupos. Porém, com a terapia combinada houve redução da reabsorção óssea e aumento da DMO de quadril. O perfil de segurança foi similar nos dois grupos. Faltam estudos de mais longa duração de tratamento com desfechos que incluam fraturas para justificar a relevância clínica da associação de raloxifeno com teriparatida.

Avaliação farmacoeconômica de teriparatida

Metanálise de 90 ensaios clínicos randomizados[35], construída para estimar a custo-efetividade de intervenções contra osteoporose, mostrou que alendronato, etidronato, risedronato, raloxifeno e teriparatida reduziram o risco de fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose grave e sob adequada ingestão de cálcio. Comparados entre si, nenhum desses agentes demonstrou ser significativamente mais eficaz do que outro. Nenhuma das cinco intervenções reduziu o risco de fraturas não-vertebrais em mulheres não selecionadas por baixa DMO. Qualquer das estratégias propostas foi custo-efetiva em comparação ao não-uso daqueles medicamentos. A custo-efetividade relacionou-se fortemente com a idade.

Apesar da eficácia, por não ter segurança firmemente estabelecida, ser injetável e ter alto custo, teriparatida não é fármaco de escolha para tratamento e prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres pós-menopáusicas, indicando-se apenas em pacientes com alto risco para fraturas vertebrais e refratariedade ao tratamento convencional.

Osteoporose em homens

A osteoporose masculina é menos comum que a feminina. É importante determinar alguma etiologia subjacente. Consumo excessivo de álcool, corticoterapia crônica e hipogonadismo são as causas mais comumente identificáveis. Há evidências de que os resultados do tratamento com alendronato, risedronato ou teriparatida são similares em ambos os sexos[36].

A base da prevenção e do tratamento é a ingestão adequada de cálcio e vitamina D. Bisfosfonatos também são considerados na terapia da osteoporose masculina. Um curso curto de teriparatida pode ser indicado em homens com DMO muito baixa e não responsivos a bisfosfonatos. O uso de testosterona para prevenção e tratamento de osteoporose em homens permanece controverso. No entanto, pode haver benefício na presença de evidente hipogonadismo[37].

Em ensaio clínico randomizado aberto[38], administraram-se 10 mg/dia de alendronato (grupo 1), 37 μg/dia de teriparatida (grupo 2) ou ambos (grupo 3) por 30 meses a 63 homens (46-85 anos), com reduzida DMO em vértebra e quadril. A monoterapia com teriparatida aumentou os níveis dos marcadores de metabolismo ósseo nos primeiros seis meses, declinando até a linha de base nos 18 meses seguintes. No grupo 3 houve declínio nos mesmos marcadores nos primeiros seis meses (enquanto recebiam somente alendronato), retornando aos níveis basais ou mais com a adição de teriparatida. Em outro estudo[39] dos mesmos pesquisadores, alendronato impediu os efeitos protetores de hormônio da paratireóide sobre DMO em vértebras lombares e colo do fêmur.

Estudo de seguimento de 30 meses[40], realizado em 355 homens que haviam recebido injeções diárias de teriparatida (20 e 40 μg) ou placebo, mostrou valores de DMO consistentemente mais altos do que os basais ($P \leq 0,001$). Após 18 meses da suspensão do paratormônio, fratura vertebral ocorreu em 11,7% (grupo placebo), 5,4% (grupo 20 μg) e 6,0% (grupo 40 μg) de 279 homens. Combinando os dois grupos de teriparatida versus placebo, o risco de fratura vertebral diminuiu 51%, embora o resultado não seja estatisticamente significativo (NS; $P = 0,07$). O risco de fraturas moderadas e graves reduziu-se em 83% ($P = 0.01$).

Osteoporose associada à corticoterapia

Esta osteoporose secundária costuma ser manejada com medidas gerais, cálcio e vitamina D em quantidades suficientes e redução dos corticóides até as doses mínimas eficazes. À similaridade da osteoporose pós-menopáusica, há quem advogue o uso precoce de alendronato quando se faz terapia crônica com corticóides, com a finalidade de prevenir fraturas. Não se encontraram estudos sobre a abordagem desse tipo de osteoporose com paratormônio[41].

Conclusões

- Alendronato, risedronato, raloxifeno, PTH humano recombinante (1-34 e 1-84) e ranelato de estrôncio têm benefício definido em prevenção de fraturas associadas a osteoporose.
- Alendronato, etidronato, risedronato, raloxifeno e teriparatida, comparados entre si, não demonstraram diferenças significativas de eficácia em prevenção de fraturas.
- Qualquer das estratégias propostas foi custo-efetiva em comparação ao não-uso dos medicamentos.
- A custo-efetividade relaciona-se fortemente com a idade.
- PTH humano recombinante (1-34) e (1-84) aumenta a densidade mineral vertebral, tendo efeito menos evidente em sítios não-vertebrais.
- PTH humano recombinante (1-34) e (1-84) diminui o risco de novas fraturas vertebrais e não-vertebrais, sendo esse efeito consistente, mesmo após a cessação do tratamento.
- Apesar da eficácia, por não ter segurança firmemente estabelecida, ser injetável e ter alto custo, teriparatida não é fármaco de escolha para tratamento e prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres pós-menopáusicas, indicando-se apenas em pacientes com alto risco para fraturas vertebrais e refratariedade ao tratamento convencional.
- A combinação de [rh PTH (1-34)] com estrógenos, calcitonina e bisfosfonatos não tem evidenciado resultados superiores aos de teriparatida isolada sobre a redução de risco de fraturas.

Referências Bibliográficas

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Prevention and Management of Osteoporosis.* Geneva, 2003. (WHO Technical Report Series, 921)
2. NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL. Osteoporosis: prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, Chicago, v. 285, p. 785-795, 2001.
3. FULLER, G.F. Problem-oriented diagnosis: falls in the elderly. *Am Fam Physician,* Kansas City, v. 61, p. 2159-2168, 2000.
4. CUMMINGS, S.R.; MELTON, L.J. III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet,* London, v. 359, p. 1761–1767, 2002.
5. Melton III LJ, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int* 1993; 3: 113–119.
6. Kanis J A, Johnell O, de Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375–382.
7. HAUSELMANN, H.J.; RIZZOLI, R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal *osteoporosis*. *Osteoporos Int*, London, v. 14, p. 2-12, 2003.
8. Wannmacher L. Manejo racional da osteoporose: onde está o real benefício? In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados*. Volume 1, Número 7. Brasília: OPAS; Junho de 2004.
9. Wannmacher L. A eficácia de cálcio e vitamina D na prevenção de fraturas ósseas. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados*. Volume 2, Número 10. Brasília: OPAS; Setembro de 2005.
10. ANVISA. Resolução - RE nº 490, de 18 de março de 2003, publicada em D.O.U de 20/03/2003
11. Consulta Remédios. Teriparatida (Forteo). Disponível em www.consultaremedios.com.br [Acesso em: 15.052007]
12. Anonymous. Teriparatide: new preparation. Osteoporosis: less well evaluated than alendronic acid. *Prescrire Int* 2005; 14(75): 5-9.
13. BODY, J.J. et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34) with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* Philadelphia, v. 87, p. 4528-4535, 2002.
14. NEER, R.M. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, Boston, v. 344, p. 1434-1441, 2001.
15. Cosman F, Lindsay R. Therapeutic potential of parathyroid hormone. *Curr Osteoporos Rep* 2004; 2 (1): 5.
16. Moen MD, Scott LJ. Recombinant full-length parathyroid hormone (1-84). *Drugs* 2006; 66(18): 2371-2381.
17. Nevitt MC, Chen P, Kiel DP, Reginster JY, Dore RK, Zanchetta JR, et al. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17(11):1630-1637.
18. Crans GG, Silverman SL, Genant HK, Glass EV, Krege JH. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12): 4028-4034.
19. Crandall C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2297-2309.
20. Mosekilde L, Vestergaard P, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publishing Group; 2007.
21. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2024–2030.
22. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20(9): 1507-1513.

23. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Krege JH. Teriparatide Reduces the Fracture Risk Associated with Increasing Number and Severity of Osteoporotic Fractures. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90 (3): 1583-1587.

24. Genant HK, Halse J, Briney WG, Xie L, Glass EV, Krege JH. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7): 1027-1034.

25. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007; 18(1): 59-68.

26. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Blosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB; Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146 (5): 326-339.

27. Lindsay R, Nieves J, Formica C, 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; 350:550–555.

28. Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desaiah D, Gaich GA. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res* 2006; 21(2): 283-291.

29. Miller PD, Shergy WJ, Body JJ, Chen P, Rohe ME, Krege JH. Longterm reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatol* 2005; 32 (8):1556-1562.

30. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ; PaTH Study Investigators.The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis.*N Engl J Med* 2003; 349 (13):1207-1215.

31. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ; PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353 (6): 555-565.

32. Vestergaard P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Schwarz P. Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk--a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18 (1): 45-57.

33. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 745-751.

34. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, Eriksen EF, Cantor P, Wang J, Glass EV, Myers SL, Krege JH. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (11):1905-1911.

35. Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J.A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.*Health Technol Assess* 2005; 9 (22): 1-160.

36. Boonen S, Kaufman JM, Goemaere S, Bouillon R, Vanderschueren D. The diagnosis and treatment of male osteoporosis: Defining, assessing, and preventing skeletal fragility in men. *Eur J Intern Med* 2007; 18(1): 6-17.

37. Kamel HK. Male osteoporosis: new trends in diagnosis and therapy. *Drugs Aging* 2005; 22(9): 741-748.

38. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, Wyland JJ, Lee H, de la Paz AV, Gibson K, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 2882-2887.

39. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13): 1216-1226.

40. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16(5): 510-516.

41. Mazziotti G, Angeli , Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(4): 144-149.

Vol. 4, Nº 4 - Tratamento medicamentoso antitabagismo

© Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2007. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: OPAS/OMS, SEN lote 19
Brasília – DF, CEP 70800-400
Site: http://www.opas.org.br/medicamentos
E-mail: webmaster.hse@bra-ops-oms.org

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados é uma publicação da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Representantes institucionais:
James Fitzgerald: Coordenador da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologia. OPAS/OMS.
Manoel Roberto da Cruz Santos: Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde.

Coordenação da publicação: Orenzio Soler (OPAS/OMS). Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher (UPF-RS/Membro Efetivo do Comitê de Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS). Revisão de Texto: Adriana Maria Parreiras Marques (OPAS/OMS). Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho (OPAS/OMS). Normalização: Centro de Documentação – CEDOC (OPAS/OMS). Conselho Editorial: Adriana Mitsue Ivama (ANVISA); Cláudia Garcia Serpa Osório de Castro (NAF/ ENSP/FIOCRUZ); Fabíola Sulpino Vieira (DAF/ SCTIE/MS); Rogério Hoefler (CEBRIM). Layout e Diagramação: Grifo Design Ltda.

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.

Organização Pan-Americana da Saúde
Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde

Ministério da Saúde ISSN 1810-0791