

CALCITONINA — ACTUALIDADE TERAPÊUTICA

A. PRADO LACERDA

Hospitais Cívicos de Lisboa.

RESUMO

Apesar de descoberta há mais de 20 anos, a calcitonina permaneceu muito tempo num limiar obscuro do reconhecimento médico generalizado, donde nem os ocasionais clarões de certa investigação de ponta a conseguiu libertar. Foi só a partir do início da década de setenta, isto é, dez anos após descoberta, que começou a utilização clínica deste polipeptido, em indicações que são hoje já clássicas como a Doença óssea de Paget, a Doença de Sudeck e a Hipercalcemia. Mais recentemente veio juntar-se a este grupo a Osteoporose. Assiste-se no entanto, nesta década de oitenta, a uma notável aplicação de trabalhos de investigação e emprego clínico num leque muito vasto de indicações que interessa aos foros da Ortopedia, Reumatologia, Oncologia, Medicina Interna, Endocrinologia, Gastro-enterologia e Nefrologia — bem como, necessariamente, ao Generalista. Procurou-se traçar uma panorâmica sobre um fármaco recente, desde os seus aspectos farmacológicos até, e fundamentalmente, aos diversos aspectos da sua utilização clínica, alguns dos quais constituem, ainda hoje, questões a melhor esclarecer.

SUMMARY

Calcitonin — recent concepts of therapy

Despite having been discovered more than twenty years ago, calcitonin did not achieve general medical recognition for a long while, even though occasional glimpses of the potencial of this product were provided by some sophisticated examples of medical research. Only in the beginning of the seventies, i.e. ten years after its discovery, the clinical use of this polipeptide started to be implemented in indications which are by now regarded as classical indications for calcitonin: Paget's Disease of the bone, Sudeck's Disease and Hypercalcemia. Osteoporosis was recently added to that group of indications. In this decade, we are however witnessing to a remarkable multiplication of research and clinical essays pertaining to Orthopedics, Rheumatology, Oncology, Internal Medicine, Endocrinology, Gastroenterology, Nephrology — as well as, needless to say, the field of interests of general practice. We sought to present an overview of a new drug, from its pharmacology to its various clinical uses, some of which are presently awaiting further elucidation.

Passados cerca de 20 anos, sobre os estudos iniciais de Copp et al., que trouxeram para a ribalta da ciência, a existência deste polipéptido — segregado no homem predominantemente pelas células (parafoliculares) da tiroideia, que têm a sua origem na crista neural e apresentam características idênticas a outras células produtoras de hormonas polipeptídicas¹ — grandes passos se deram no aprofundamento do seu conhecimento, mercê da multiplicidade de trabalhos de investigação e do desenvolvimento tecnológico que apoia a medicina actual.²

Apesar de só recentemente mais divulgada, a calcitonina tem na escala animal uma antiquíssima existência, como demonstrado pelos recentes trabalhos de Mc Intyre et al.,³ que através de estudos cromatográficos e de rádio-imunoenensaio, evidenciaram a sua presença no sistema nervoso de um ciclóstomo (*Myxine Glutimosa*), bem como em organismos unicelulares: a *Cândida Albicans* e a *Eschericia Colli*, e em peixes, répteis (salamandra) e aves (Figura 1).

Sintetizaram-se já 5 tipos de calcitonina: porcina, bovina, humana, de enguia e de salmão. Todas elas apresentam em comum o serem constituídas por 32 aminoácidos, dos quais 9 são pertença de todas as variedades de calcitonina (situando-se estes nas duas extremidades da cadeia polipeptídica) o que lhes parece conferir um papel especial na actividade da hormona,¹ (Figura 2).

O interesse clínico dos vários tipos de calcitonina é na realidade muito diferenciado. Sobressaem, pela generalidade da sua utilização, a calcitonina porcina, a humana e, ultimamente com maior relevância, a do salmão.⁴⁻⁶

Está já hoje estudado um leque muito vasto das acções da calcitonina que se estendem desde o tecido ósseo,⁷ ao aparelho digestivo,⁸ cardiovascular e renal,⁹⁻¹⁰ nas hipercalcemias,¹¹⁻¹² metástases ósseas¹³⁻¹⁴ e mais recentemente, ganhando contornos cada vez mais definidos, a sua potente acção anti-álgica, segundo se supõe ao nível do S.N.C.¹⁵⁻¹⁶

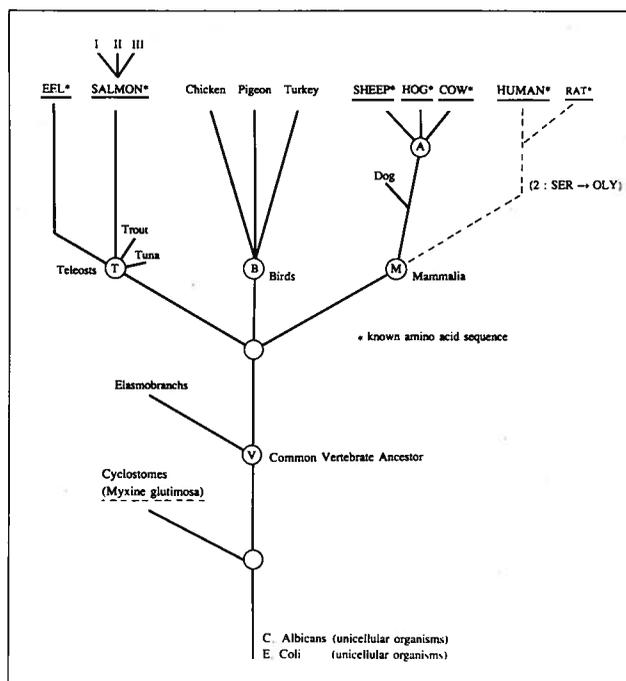


Figura 1: Evolução das Calcitoninas.

Esquema evolutivo assinalando a presença de moléculas de calcitonina humana imuno-reactiva. (Seg. COPP, D. H.)

Apesar desta vasta gama de acções é sem dúvida ao nível ósseo onde se continua a situar a sua primordial importância.

Aquele nível, a actuação da calcitonina exerce-se fundamentalmente junto dos osteoclastos, que são as células mais directamente implicadas no processo de reabsorção óssea, cujo número e actividade se deprimem sob a influência da calcitonina.¹ A sua eventual intervenção ao nível da reconstrução óssea, apesar de comprovada, em alguns sofisticados ensaios¹⁷⁻¹⁸ é ainda controversa para certos autores.¹⁹

A calcitonina endógena apresenta variações relacionadas com a idade e com o sexo,²⁰ referenciadas em toda a bibliografia, da mais antiga²¹ à mais recente. Como por exemplo desta última, Parfitt,²² aponta no sentido da existência de valores mais elevados no homem, em relação à mulher, em todas as fases da vida, e da diminuição da resposta à estimulação com cálcio em relação com o envelhecimento biológico — isto, mesmo nos casos em que os valores basais não apresentam variações significativas com a idade.

Estas diferenças, muitas vezes significativas, segundo o sexo, a idade e também a raça — podendo exemplificar-se com o facto de que os valores de calcitonina são mais elevados na raça negra do que na branca (com relação inversa de incidência de osteoporose) — não são exclusivas do homem, já que se encontram também em várias espécies animais, como provam os trabalhos de Deftos, L.J.⁷

Na mulher, os valores da calcitonina apresentam uma maior instabilidade que no homem, com oscilações relacionadas com fases do seu período fértil, atingindo os valores máximos durante a gravidez e lactação e actuando então como protector eficaz contra a osteólise excessiva.²³

Apesar das variações acima mencionadas podemos dizer que os valores normais de calcitonina rondam as 0,40 U. MRC M μ /G no tecido tiroideu e 0,17-0,49 M μ /L no plasma, podendo este último valor sofrer alterações circadianas, como o aumento vespertino.²⁴

Como já ficou dito, sabe-se actualmente que a calcitonina é uma hormona multissistémica com acções mais ou

menos conhecidas segundo os órgão alvo que consideremos. Já não tão lineares se apresentam os mecanismos tendentes a explicar o seu modo de acção. Desde as teorias iniciais da estimulação da fosfodiesterase, com que se reduzia o AMP cíclico nas células afectadas pela paratormona²⁵ percorreu-se até à data um longo caminho de congeminções teóricas. Actualmente parece haver concordância em que o sistema da adenilciclase desempenhe um papel importante na libertação da calcitonina,²⁶ o que parece em sintonia, com a comprovação da existência de receptores de calcitonina nos osteoclastos, ligados à activação da adenilciclase.²⁷

Qualquer que seja no entanto a calcitonina considerada e/ou o seu modo de actuar, dois fenómenos se apresentam comuns, embora com diferentes intensidades: a formação de anticorpos e o fenómeno de escape celular.²⁸⁻²⁹

O desencadeamento de anticorpos tem sido mais frequentemente detectado na doença e Paget na qual a administração do fármaco se faz durante tempo muito prolongado, e muitas vezes com mais elevada dosagem.³⁰ Efectivamente, entre os 6 meses e 1 ano de tratamento, detectam-se com mais frequência anticorpos em cerca de 2/3 dos doentes tratados com calcitonina e em 1/2 dos doentes em que se utiliza a calcitonina do salmão. Como factor determinante parece estar mais uma apetência individual para resposta imunológica, do que uma relação com a dose e o tempo de utilização, ainda que naqueles doentes em que se detectam, o seu nível aumente com a manutenção da terapêutica.³⁰⁻³¹

Com a suspensão da sua administração, verifica-se em regra uma baixa acentuada do título que, todavia muitas vezes, pode ainda persistir após 6 meses.³⁰⁻³² Para o fenómeno de escape celular, cuja explicação ainda é controversa, apresentam-se várias hipóteses:²⁸⁻²⁹

- Perda de receptores;
- Perda de afinidade dos receptores;
- Saturação dos receptores;
- Depleção de fosfatos.

Aquele fenómeno traduz-se por um aumento da reabsorção óssea (expresso na elevação da fosfatase alcalina sérica e da hidroxiprolinúria), mesmo em presença da terapêutica com calcitonina.²⁸

Analizemos de forma concreta, a acção da calcitonina sobre cada um dos órgãos alvo:

1. *A nível renal*, a calcitonina actua como já vimos, sobre o cálcio e o fósforo, favorecendo a eliminação de ambos. Está demonstrado desde 1970 por Alfred et al.³³ que o emprego da calcitonina em doses elevadas tem uma potente acção natriurética e diurética. O potássio, o magnésio, os alfa-aminoácidos e o ácido úrico, são também eliminados em maior quantidade. O inverso se passa com a hidroxiprolina, o que é indicador da redução da actividade osteoclástica preconizada pela CT.⁹

Nos doentes renais regista-se um aspecto interessante: estes apresentam valores basais de calcitonina mais elevados quando a função renal residual se situa em valores de 20-30 ml/min.^{23, 9}

Também nos doentes incluídos em programas mais regulares de diálise se encontram estes valores mais elevados, em comparação com os que fazem terapêutica conservadora. Consta-se também uma descida significativa nos valores da calcitonina, no intervalo de 2-4 meses, nos doentes submetidos a transplantações renais. Como explicação plausível, entre outras, estaria um déficite do seu metabolismo e excreção renal.

Pensa-se hoje que a calcitonina actue como uma hormona protectora do tecido ósseo na doença renal.⁹

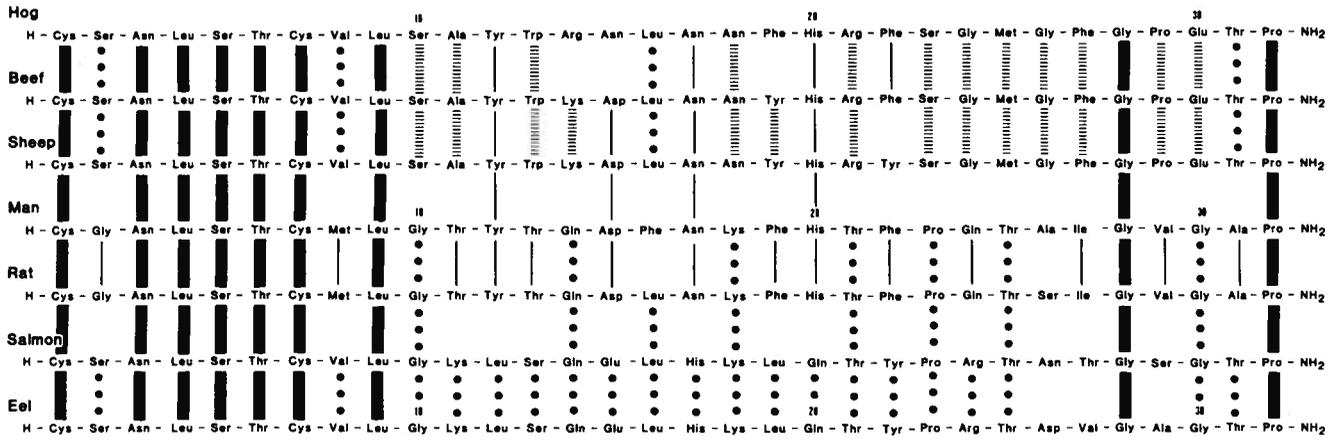


Figura 2: Estrutura das Calcitoninas

2. Ao nível do *aparelho digestivo* está demonstrada a sua acção inibidora da secreção gástrica e da secreção da pepsina, o que justifica a sua utilização nos síndromas de hipersecreção gástrica^{7, 8} e no síndrome de Zollinger-Ellison;⁸ o mesmo tipo de actuação se comprovou na secreção pancreática, donde a sua concomitante utilidade clínica na pancreatite aguda.³¹

3. No que respeita ao *aparelho cardiovascular*, está pouco esclarecida a acção da calcitonina. Assim, encontra-se-lhe descrita uma acção inotrópica positiva, ainda que de curta duração.¹⁰

4. As *situações de stress*, em que a libertação de catecolaminas estimularia a osteólise, também se apontam como um dos campos de utilização da calcitonina, ainda que tal indicação, assumida de momento carácter especulativo.¹⁹

5. Ultimamente tem merecido particular interesse e relevo a acção da calcitonina ao nível do S.N.C. e vai-se definindo cada vez com mais certeza a sua *acção anti-álgica*,^{15, 16} principalmente nas neoplasias primitivas ou secundárias do tecido ósseo.^{13, 14, 32, 34}

Discute-se muito ainda sobre a natureza desta acção. Para uns, seria mediada por opiáceos endógenos como a encefalina e a endorfina, cujos níveis plasmáticos se encontram elevados após a administração de calcitonina.¹⁵ Para outros, dever-se-ia a uma inibição da síntese da prostaglandina e do tromboxano A2 ou ainda a alterações no fluxo do ião Ca⁺⁺, através da membrana neural.¹⁶

Mas se a discussão permanece quanto à natureza dos mecanismos desta acção anti-álgica, outro tanto não sucede quanto à eficácia da mesma, com especial relevo no que concerne à calcitonina do salmão.¹³

6. A *hipercalcémia* é, a par da patologia óssea, o quadro em que o emprego da calcitonina, congrega a mais ampla unanimidade, qualquer que seja a sua etiologia,^{11, 12} mas em especial nas hipercalcémias malignas,³⁵ em que a utilização da calcitonina do salmão — cerca de 40 vezes mais

potente e com acção 10 vezes mais prolongada que a humana (a qual por sua vez se apresenta mais potente que a porcina) — em doses de 5-10 U. MRC/Kg/dia, em administração endovenosa lenta ou em perfusão gota a gota de soro fisiológico (a par da conveniente hidratação do doente), se revela particularmente eficaz.³⁶

7. Por último vamos abordar o seu órgão alvo nobre — o tecido ósseo. Duas entidades nosológicas sobressaem quanto à importância terapêutica da calcitonina: a *doença de Paget* e a *osteoporose*.

A *doença de Paget* cuja etiologia se desconhece, caracteriza-se por uma reabsorção osteoclástica exagerada e localizada, levando à formação de um tecido ósseo de estrutura anormal.¹⁹ O emprego da calcitonina está indicado aquando do diagnóstico precoce, ou logo que:

- a) A dor se instale;
- b) Se produzam fracturas seguidas de deformação óssea ou comece a surgir limitação funcional;
- c) Se detectem déficits neurológicos e/ou lesões ósseas cranianas;
- d) Se constatem valores elevados de fosfatase alcalina sérica e de hidroxiprolina urinária.

Administrada na dose de 100 U. MRC/dia por via i.m. ou subcutânea, a calcitonina do salmão, alivia o principal sintoma — a dor — em cerca de 80% dos casos ao fim de 2-8 semanas de terapêutica.^{31, 37} As complicações neurológicas, que com frequência afectam estes doentes, experimentam significativa melhoria, quando não mesmo completa regressão.³⁸ Para além dos parâmetros clínicos, são indicadores da melhoria também os dados laboratoriais e histológicos.

Assim verifica-se uma descida considerável da fosfatase alcalina e da hidroxiprolinúria, por vezes a valores inferiores a 50% do nível inicial. A biópsia óssea vem trazer mais uma importante achega, mostrando uma redução do *turn-over* ósseo, com diminuição do número de osteoclastos, assim como das dimensões das células e do número dos seus núcleos.¹⁹

Este tratamento deve ser prolongado: nunca inferior a 1 ano, podendo alongar-se até aos 3 anos. Os casos de insucesso, têm-se explicado pelo aparecimento de anticorpos.^{30, 31}

A osteoporose, caracterizada por um aumento de reabsorção óssea, afigura-se como um campo lógico para a utilização da calcitonina.

Em toda a literatura, apesar das dúvidas que envolvem ainda um tema controverso³⁹ como a osteoporose, parece haver um amplo acordo quanto aos benefícios. Neste sentido, apontam os últimos trabalhos, entre os quais avultam os de Chesnutt e Parfitt^{40, 22} que, em estudos comparados entre grupos recebendo calcitonina de salmão na dose de 100 U. MRC/dia, durante 12-18 meses, e outros recebendo cálcio na dose de 1,0 gr/dia (ou Ca + vit. D), mostram bem, através de métodos rigorosos de controlo, (determinação do balanço cálcico ou do cálcio corporal total, por activação neutrónica, absorptometria por fotões ou ainda através da tomografia axial computadorizada) as melhorias evidentes registadas nos grupos calcitonina.

Há autores⁴¹ que preferem seguir outro esquema terapêutico e adicionam à calcitonina 1,0 gr. diário de cálcio, não coincidindo com a administração de calcitonina, com o intuito de prevenir um possível hiperparatiroidismo secundário. Considera-se que a probabilidade desta ocorrência é, no entanto, remota.

Frost,⁴² introduziu muito recentemente um conceito novo denominado ADFR (Activate-Depress-Free-Repeat), defendendo a terapêutica com calcitonina de forma descontínua, alternando com fósforo, no intuito de actuar nas fases osteoclástica e osteoblástica.

Mas, qualquer que seja o conceito teórico, que esteja na base dos diversos esquemas terapêuticos, parece ideia assente que a calcitonina é capaz de reduzir as dimensões das cavidades de absorção sem prejudicar, ou até melhorando, a subsequente formação óssea.^{40, 17, 18, 41, 43, 44, 45}

Passados em revista os quadros major da actuação da calcitonina a nível sérico, devemos referir ainda o seu interesse em situações mais raras, como a *osteogénese imperfecta tarda* em que com a utilização da calcitonina de salmão parece reduzir-se o número de fracturas^{1, 19} e o *síndrome de Sudeck*, em que a sua utilização precoce deve considerar-se, segundo alguns autores, como o tratamento de eleição.^{46, 47}

Para finalizar podemos dizer quanto à calcitonina de salmão que são escassos os seus efeitos secundários, podendo referir-se entre estes, o flushing facial, as náuseas e a diarreia ocasional.⁴⁸ Desconhecem-se-lhe, até à data, contra-indicações absolutas ou interacções medicamentosas de monta.

BIBLIOGRAFIA

1. COPP, D. H.: Modern view of physiological role of calcitonin in vertebrates — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
2. MIGLIO, C.: Calcitonin in the eighties — The tip of the iceberg. *Int. Sandoz Gazette.* 1982; 42: 2-7.
3. MAC INTYRE, I.; STEVENSON, J. C.: Calcitonin: a modern view of its physiological role and interrelation with other hormones. *Exc. Med. - Int. Cong. Ser.* 1980; 540: 217-224.
4. CHIERICHETTI, S. U.; GENNARI, C.; GONNELLI, S.; PIOLINI, M.; ROSENTHALER, J.: Farmacocinética e farmacodinâmica di differenti calcitonine — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
5. WALLACH S.: Comparative effects of salmon, human and eel calcitonins on skeletal turn-over in human disease — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
6. DEFTOS, L. J.; FIRST, B. P.: Calcitonin as a drug. *Ann. Int. Med.* 1981; 95: 192-197.
7. DEFTOS, L. J.: Pathophysiology of calcitonin secretion in different species — The effect of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano 1982.
8. HOTZ, J.; GOEBELL, H.: Long-term effects of calcitonin on gastric secretions in normals, peptic ulcer and high-risk patients. *Z. Gastroent.* 1976; 10: 71-77.
9. FELETTI, L.; DOCCI, D.; DI FELICE, A.; BONOMINI, V.: Calcitonin and uremic osteodystrophy — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
10. SEGRE, G.; BRUNI, G.; DALPRA, P.: Non traditional activities of calcitonin — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
11. AVIOLI, L. V.; GENNARI, C.: Calcitonin therapy for bone diseases and hypercalcemia — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
12. OMEZON, Y.: Lugar de la calcitonina en el tratamiento de las hipercalcemias — Suplement du Lyon - Méditerranée; *Médecine du Sud-Est.* 1982; 18 (7): 1-4.
13. GENNARI, C.: Calcitonin and bone metastases of cancer. *Exc. Medica - Int. Cong. Series.* 1981; 540: 227-287.
14. MARTONI, A.; ANGELLELLI, B.; ROSSI, A. P.; PANNU-TI, F.: Calcitonina e tumori solidi — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
15. GENNARI, C.; FRANCINI, G.; GONNELLI, S.; NAMI, R.: Dolore osseo, endorfine e calcitonine — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
16. PECILE, A.; OLGIATI, V. R.; SIBILA, V.: Attività analgesica di calcitonine di diversa origine — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
17. GLOWACKI, J.; DEFTOS, L. J.: The effects of calcitonin on bone formation — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
18. LANGER, B.; SIEBENTHAL, J.; DE, BAUD, L.; MACH, R. S.: Effects de administration de diverses calcitonines dans l'ostéoporose humaine. *Ann. Med. Int.* 1971; 122: 149-155.
19. ZIEGLER, R.: The use of calcitonin in therapy. *Sandorama IV.* 1980.
20. MOTTA, L.; MAUGERI, D.: La calcitonina nell'anziano — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
21. JOWSEY, J.; RIGGS, B. L.; GOLDSMITH, R. S.; KELLY, P. J.; ARNSUD, C. G.: Effects of prolonged administration of porcine calcitonin in postmenopausal osteoporosis. *J. Clin. End.* 1971; 33: 752-758.
22. PARFITT, A. M.: Calcitonin in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Triangle.* 1983; 22: 91-102.
23. DEFTOS, L. J.; WILLIAMS, G. W.; FRUMAR, A. M.; PARTHMORE, J. G.; WETSMAN, M. H.; KARF, D. B.; DAVIDSON, B. J.; JUDD, H. L.: Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *New Eng. J. Med.* 1980; 302 (247): 1351-1353.
24. HEATH III, H.; SIZEMORE, G. W.: Plasma calcitonin in normal man. *J. Clin. Invest.* 1977; 60: 1135-1140.
25. MURAD et al.: Citado por Lenza (28). *New England J. Med.* 1972; 286: 1382.
26. LENZA, H. R.; GARCIE-ALEJO, R. H.: La calcitonina: Hormona de efecto multisistémico. *Rev. Clin. Esp.* 1981; 163 (1): 1-6.
27. ARDAILLOU, R.: Kidney and calcitonin. *Nephren.* 1975; 15: 250.
28. MAZZUOLI, G. F.; MINISOLA, S.; VALTORIA, C.; TABOLLIS, MEDORI, C.: Il fenomeno escape e plateau-studi sulla desensibilizzazione precoce alla calcitonina in vivo — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.

29. ZILLIOTO, D.; LUISETTO, G.; GASTALDO, M.; TAGLIARO, F.; CECCHIN, M.: Trattamento a lungo termine dell'osteoporosi con calcitonine di salmone — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
30. HORN, J.; HERFARTH, CH.: Therapeutic possibilities of calcitonin. *Z. Gastroent.* 1976; Supl. 10: 78-80.
31. DE ROSE, J.; SUIGE, F. R.; AVRAMIDES, A.; FLORES, A.; DZIADIW, R.; BAKER, R. K.; WALLACH, S.; Response of Paget's diseases to porcine calcitonin: effects of long-term treatment. *Ann. J. Med.* 1974; 56: 858-866.
32. PARSONS, V.; DALLEY, V.; BRINKLEY, D.; DAVIES, C.; VERNON, A.: The effects of calcitonin on the metabolic disturbances, surrounding widespread bony metastases. *Acta Endocrinologia.* 1974; 76: 286-301.
33. ALFRED, J. P.; KLEXZINSKI, R. R.; BASTIAN, J. W.: Effects of acute administration of porcine and salmon calcitonin on urine electrolyte excretion in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1970; 134 (1): 175.
34. BATTELLI, T.; MANOCCHI, P.; GIUSTINI, L.; MATTIOLI, R.; ROSSINI, S.; CARRETA, A.: Bone metastases in breast cancer: place of calcitonin in symptomatic treatment. *Exc. Med. - Int. Cong. Series.* 1981; 540: 288-294.
35. BINSTOCK, M. L.; MUNDY, G. R.: Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann. Int. Med.* 1980; 93: 269-272.
36. NILSON, O.; ALMQVIST, S.; KARLBERG, B. E.: Salmon Calcitonin in the Acute Treatment of Moderate and Severe Hypercalcemia in Man. *Act. Med. Scand.* 1978; 204: 249-252.
37. MANDERLIER, TH. et al.: Traitement de la Maladie de Paget par la Calcitonin de Saumon. *Rev. Rhum.* 1977; 44 (1): 59-66.
38. WHITE, M. P.; MURPHY, W. A.; HADDAD, J. G. Jr.; AVIOLI, L.: Arrest and healing of osteolytic Paget's bone disease with synthetic human calcitonin therapy: radiographic documentation. *Exc. Med. - Int. Cong. Series.* 1980; 540: 217-224.
39. TACCAET, H.; IVEY, J. L.; SISON, K.; CHESNUTT III, C. H.; BAYLINK, D. J.; HUBBER, M. B.: Deficient calcitonin response to Calcium stimulation in postmenopausal osteoporosis? *The Lancet.* 1982; 27: 475-477.
40. CHESNUT III, C. H.; BAYLINK, D. J.; ROOS, B. A.; GRUBER, H. E.; IVEY, J. L.; MATTHEWS, M.; NELP, W. B.; SISON, K.: Calcitonin and posmenopausal osteoporosis. *Exc. Med. - Int. Cong. Series.* 1981; 540: 247-254.
41. LENZA, H. R.; PEREZ, D. E.: Nuestra experiencia en el tratamiento de la osteoporosis postmenopausica. *Med. Clin. (Barcelona).* 1982; 78: 322-326.
42. FROST, H. M.: Citado por PARFITT, A. M. (40). *Clin. Orthop.* 1979; 143: 227.
43. STEVENSON, J. C.; WHITEHEAD, M. I.: Calcitonin secretion and postmenopausal osteoporosis. *The Lancet.* 1982; 3: 804.
44. WALLACH, S.; COHN, S. H.; ATKINS, H. L.; ELLIS, J. K.; KOHBERGER, R.; ALOIA, J. F.; ZANZI, I.: Effects of salmon calcitonin on skeletal mass in osteoporosis. *Current Therapeutic Research.* 1977; 22 (4): 556-572.
45. GUTTMAN, S.; MARBACH, P.; MAUPER, R.: Distribution of calcitonin between their receptors and antibodies — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.
46. BISSON, R.; MORANDI, A.; VECHINI, L.: La calcitonina sintética de salmone — Tratamento di elezione nel morbo di Sudeck. *Minerva Med.* 1982; 73: 1065-1070.
47. MÜNZERBERG, K. J.: Therapie des Sudeck — Syndroms mit Calcitonin. *Dtsh. Med. Wschr.* 1978; 103: 26-29.
48. GENNARI, C.; CECCHETTIN, M.; PASSERI, M.; FRANCONI, G.; GONNELLI, S.; NAMI, R.; BIGAZZI, S.: Gli effecti collaterali di differenti calcitonine — The effects of calcitonin in man. *Masson Ed.* Milano, 1982.

Pedido de separatas: Amadeu Prado Lacerda
Travessa do Chafariz das Terras, 17, 5.º-F.
1200 Lisboa. Portugal