

# Terapêutica da hipercalcemia em neoplasias sólidas

## Análise retrospectiva num serviço de Medicina Interna

Maria José Grade\*, Francisco Parente\*\*, Borges Alexandrino\*\*\*, Políbio Serra e Silva\*\*\*\*

### Resumo

Os autores apresentam um estudo retrospectivo da terapêutica da hipercalcemia em doentes com neoplasias sólidas, internados no Serviço de Medicina II dos HUC. Foram estudados 171 doentes, dos quais 45 (26,3%) tinham hipercalcemia (cálcio sérico  $\geq 10,4$  mg/dl, após correção para a albuminemia). Nestes, analisaram as terapêuticas utilizadas, critérios de opção (níveis de calcemia, sintomatologia, metastização óssea), resposta obtida e relação com a terapêutica de base.

Destacam os seguintes factos: A) As terapêuticas utilizadas foram: hidratação isolada ( $n=27$ ) ou associada a fármacos ( $n=18$ ), incluindo sempre furosemido, [corticosteróides ( $n=6$ ), calcitonina ( $n=9$ ), bifosfonatos ( $n=12$ )]. B) Efectuaram associações terapêuticas todos os 10 doentes com hipercalcemia grave ( $\geq 13$  mg/dl) e apenas 6 dos 29 com hipercalcemia ligeira ( $\geq 10,4 - 11,5$  mg/dl). Nos 14 doentes com sintomas graves, atribuíveis à hipercalcemia, os fármacos foram utilizados apenas em 7. Na metastização óssea documentada ( $n=15$ ) predominou o uso de calcitonina ou bifosfonatos. C) Nos doentes sujeitos a terapêutica, houve controlo temporário das calcemias, sendo esta mais relevante quando associados vários fármacos. A regressão da sintomatologia foi mais significativa no grupo que efectuou bifosfonatos. Em um terço dos pacientes que efectuaram bifosfonatos ou calcitonina houve melhoria da dor. D) A mortalidade

no internamento e a demora média foram cerca do dobro da do total dos internados.

Conclusões: 1) Prevalência significativa deste distúrbio metabólico (26%) nas neoplasias sólidas. 2) A hipercalcemia foi valorizada, sendo utilizadas medidas terapêuticas para além da hidratação em 40% dos doentes. 3) A opção terapêutica foi mais baseada nos níveis de calcemia do que nos sintomas, e a metastização óssea influenciou o uso de calcitonina e bifosfonatos. 4) A melhoria sintomática num número significativo de pacientes e o controlo temporário dos níveis de cálcio são factores que podem melhorar a qualidade de vida destes doentes, compensando-os até serem adoptadas medidas de base, o que aconteceu num terço dos casos.

Palavras chave: terapêutica da hipercalcemia; neoplasias sólidas.

### Abstract

The authors present a retrospective study on the therapy of hypercalcemia used in patients with solid neoplasms, hospitalized in Medicine II Service of HUC. 171 patients were submitted to study, 45 (26,3%) of which had hypercalcemia (calcium  $\geq 10,4$  mg/dl, after correction by albuminemia). In the cases were analysed used therapies, optional criteria (level of calcemia, symptomatology, bone metastization), obtained response and relation with the therapy of the solid neoplasm. From the obtained results they underline: A) The therapies used were: hydration only ( $n=27$ ) and associated with drugs ( $n=18$ ), include always furosemide, [corticoids ( $n=6$ ), calcitonin ( $n=9$ ), bisphosphonates ( $n=12$ )]. B) In the 10 patients with serious hypercalcemia ( $\geq 13$  mg/dl) all made therapeutic associations, while only 6 of the 29 with slight hypercalcemia ( $\geq 10,4 - 11,5$  mg/dl) used them. In the patients with serious symptoms ( $n=14$ ) attributed to hypercalcemia, only 7 made associations beyond hydration. In the patients with documented bone metastization ( $n=15$ ) predominated the use of calcitonin or bisphosphonates. C) The regression of the symptomatology was more considerable in the group that used bisphosphonates. In the patients subjected to the therapy, there was temporary control of calcemia, more relevant with various drugs in association. In a third of the patients that used bisphosphonates or calcitonin there was an ease of pain. D) The death rate in hospitalization and delay was about twice more than the total of the hospitalized patients.

Conclusions: 1) Significant predominance of the metabolic disturbance (26%) in the solid neoplasms.

\* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\* Assistente Graduado de Medicina Interna

\*\*\*\* Director de Serviço

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

2) *The hypercalcemia was valorized being subjected to the therapeutic measures besides the hydration 40% of the patients.* 3) *The therapeutic option was more specifically based on the levels of calcemia rather than on the symptoms, and the bone metastization influenced the use of calcitonin and bisphosphonates.* 4) *The symptomatic improvement in a significant number of patients and the temporary control of the levels of calcium, are factors which improved the quality of life of these patients, counterbalacing them until measures of basis are adopted, what occurred in a third of the cases.*

**Key words:** *therapy of hypercalcemia; solid neoplasms.*

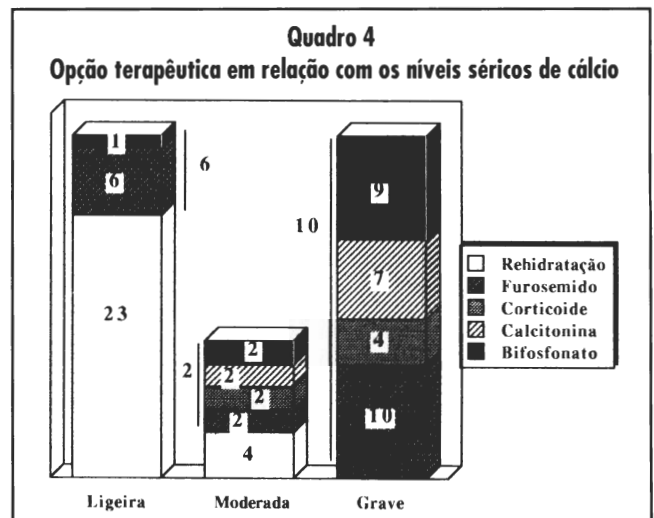
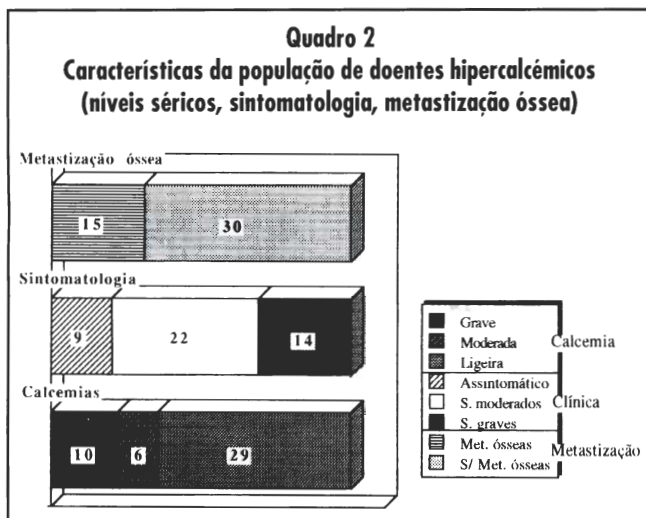
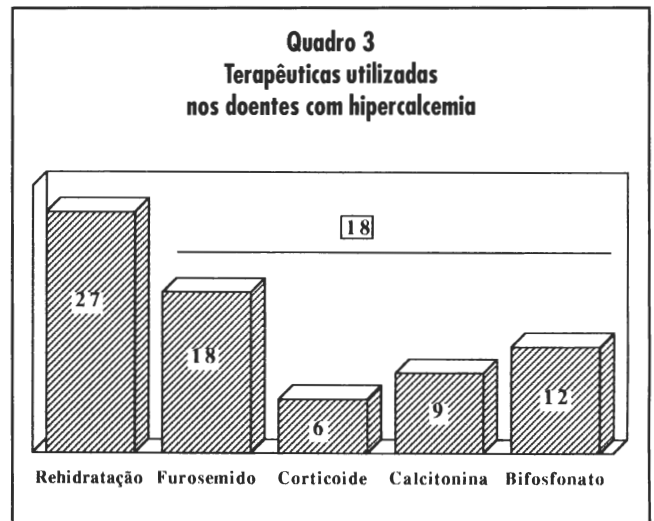
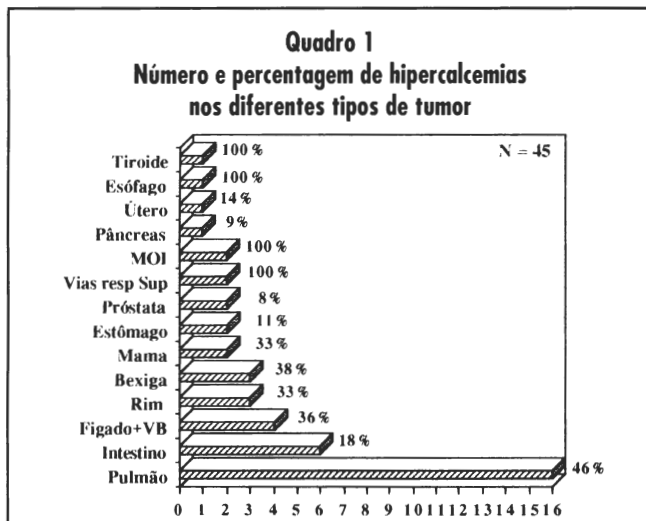
**Introdução**

As neoplasias malignas são a causa mais prevalente de hipercalcemia no internamento, sendo este o distúrbio metabólico que leva com mais frequência à deterioração clínica e põe em risco a vida do doente oncológico <sup>1,2</sup>. Dentro das doenças malignas diferenciam-se as do foro hematológico, principalmente o mieloma, com incidên-

cia, implicações fisiopatológicas e abordagem diferentes<sup>3</sup>.

Nas neoplasias sólidas, objecto deste trabalho, a prevalência da hipercalcemia é de difícil avaliar, dependendo do tipo de neoplasias incluídas nas séries estudadas <sup>1</sup>. Esta é elevada na neoplasia da mama e do pulmão, sendo baixa nos tumores do cólon e da próstata <sup>1,4,5,6</sup>. Embora a fisiopatologia da hipercalcemia das doenças malignas não seja uniforme (atribuída às metástases osteolíticas num grupo e à produção de factores humorais (PTH-r) nos restantes) o aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos é um parâmetro determinante e com implicações nas terapêuticas propostas <sup>1,2,4,5</sup>.

A presença de sintomas e complicações atribuíveis à hipercalcemia torna a compensação deste distúrbio dotada de interesse na tentativa da melhoria da qualidade de vida destes doentes, embora a presença de um episódio de hipercalcemia seja um indicador de mau prognóstico <sup>4,7</sup>. A clínica torna-se significativa na hipercalcemia moderada e grave, embora não haja uma relação linear calcemia-sintomas, dependendo esta também da velocidade de instalação, idade, estado funcional e outras disfunções orgânicas <sup>1,4</sup>. A sintomatologia dolorosa e as



fracturas patológicas associadas à intensa reabsorção óssea são um outro parâmetro a valorizar na atitude terapêutica<sup>8</sup>.

Na ausência de medidas terapêuticas dirigidas à neoplasia de base, a terapêutica da hipercalemia apenas obtém correcções transitórias, diminuindo a sua eficácia ao longo do tempo. Assim, as medidas terapêuticas na tentativa de reduzir a calcemia têm a sua maior indicação nos doentes em que existe a probabilidade de se tomarem atitudes dirigidas à neoplasia e naqueles em que existem sintomas debilitantes, embora nestes últimos seja de ponderar a indicação naqueles em que há muito curta esperança de vida ou degradação do estado geral<sup>2,4</sup>.

Não obstante a hidratação ser importante como terapêutica inicial, o ponto principal da terapêutica da hipercalemia é a inibição da reabsorção óssea, tendo de se recorrer, em alguns casos, a fármacos. Destes, destacam-se os bifosfonatos de segunda geração (clodronato, pamidronato) que constituem a melhor combinação de potência na inibição da actividade osteoclástica, eficácia no controlo da hipercalemia, efeito prolongado, facilidade de administração e baixa toxicidade. De salientar ainda o benefício adicional na capacidade de reduzir as complicações da osteólise<sup>2,4,7,8,9,10</sup>. A calcitonina, outro inibidor da reabsorção óssea, tem a sua utilidade limitada pela mais baixa potência e taquifilaxia desenvolvida, estando o seu papel restringido à associação aos bifosfonatos, principalmente quando se pretende um efeito rápido, pois estes últimos têm um início de acção mais lento<sup>2,4,9</sup>.

Outras atitudes são o uso da diurese forçada com furosemido e a corticoterapia. A primeira, promove uma eficaz caliurese, efeito que se perde quando terminada a terapêutica e a sua manutenção leva a depleção de outros electrólitos, necessitando de monitorização apertada e repleção hídrica prévia<sup>2,4,11</sup>. O lugar dos corticóides nestes casos é discutível, embora alguns estudos apontem para um aumento de eficácia terapêutica quando associados à calcitonina, compensando a taquifilaxia<sup>4,10</sup>, ou

aos diuréticos<sup>12</sup>. O seu papel parece estar limitado à hipercalemia das neoplasias hematológicas, não estando aqui indicados como rotina<sup>2,11</sup>. Fármacos dos quais não temos experiência, como a mitramicina ou o nitrato de galium, parecem não apresentar vantagens sobre os bifosfonatos relativamente à toxicidade, preço, comodidade ou eficácia. No futuro, o desenvolvimento dos antagonistas da PTH-r poderão trazer benefícios nestas situações patológicas<sup>4</sup>. Tendo em consideração os aspectos mencionados, os autores decidiram analisar retrospectivamente as atitudes tomadas nesta área, no seu Serviço de Medicina Interna.

## Material e métodos

A população estudada compreendeu 171 doentes com o diagnóstico de neoplasia sólida, internados no Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Janeiro de 1989 e Setembro de 1993.

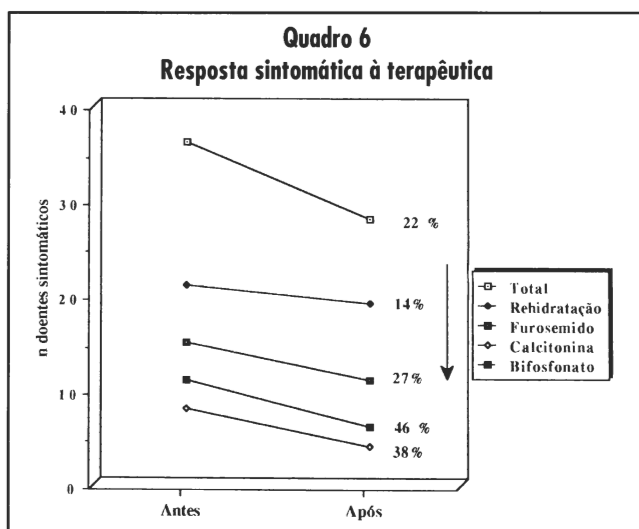
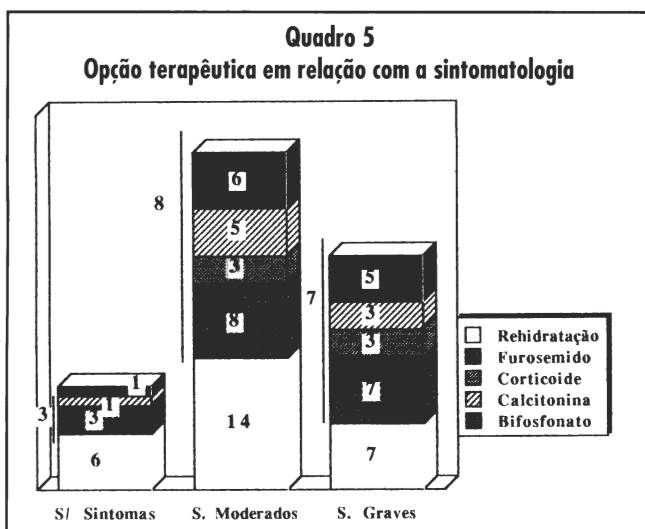
Consideraram-se como tendo hipercalemia os doentes com valores de cálcio sérico  $\geq 10,4$  mg/dl (2,6 mmol/L), após correcção em relação à albuminemia (cálcio corrigido (mg/dl) = cálcio medido (mg/dl) - albumina (g/l) + 4)<sup>1,13</sup>.

Classificou-se hipercalemia ligeira quando  $\geq 10,4$  e  $< 11,5$  mg/dl, moderada  $\geq 11,5$  e  $< 13$  mg/dl e grave quando  $\geq 13$  mg/dl<sup>11</sup>.

Como clínica grave atribuível à hipercalemia incluíram-se: estupor, estado confusional, convulsões, coma, pancreatite, arritmias e insuficiência renal e, como outros sintomas, anorexia, vômitos, obstipação, poliúria, polidipsia, fadiga, irritabilidade, depressão, alterações do humor, sonolência<sup>1,6,8</sup>.

A presença de metástases ósseas foi considerada apenas nos doentes em que estas foram documentadas por exames complementares (radiografia e/ou cintigrafia).

Nos grupos terapêuticos "associação com ..." foram incluídos todos os doentes que efectuaram um determinado fármaco em associação com hidratação ou com outros



fármacos, estando por esta razão alguns doentes contabilizados em mais do que um destes grupos. Não foi possível documentar o efeito de cada fármaco isoladamente, pois eles foram utilizados muitas vezes em conjunto. Só foi possível a análise dos grupos de doentes que fizeram determinado fármaco, independentemente dos associados.

A descida da calcemia apresentada refere-se à diferença entre o valor de cálcio sérico antes do início da terapêutica e o valor mais baixo obtido, quando controlada, ou, nos doentes em que se registou recidiva, o valor antes desta. Para cada grupo foi efectuada a média das diferenças.

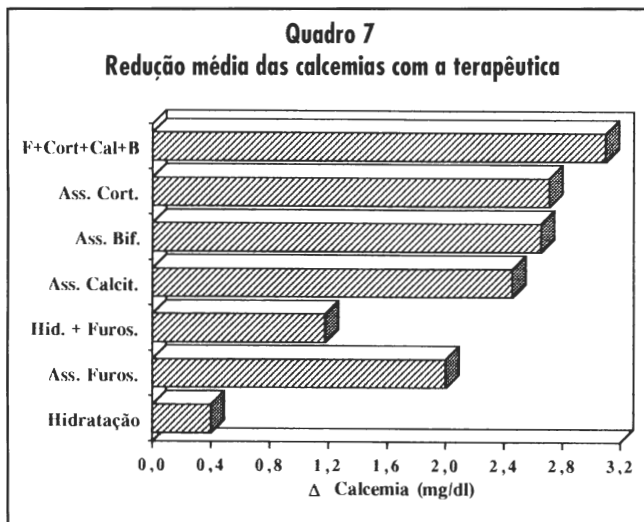
Os doentes incluídos no grupo em que se efectuou terapêutica da doença de base foram os sujeitos a intervenção cirúrgica, quimioterapia ou radioterapia

Os parâmetros *mortalidade no internamento e demora média* foram comparados com os respeitantes ao total dos doentes internados no mesmo Serviço durante o mesmo período de tempo.

Este estudo teve como principais objectivos analisar, neste grupo de pacientes, as terapêuticas utilizadas na hipercalcemia, os critérios de opção, a resposta obtida, os seus benefícios e o interesse das medidas aplicadas neste grupo de doentes.

## Resultados

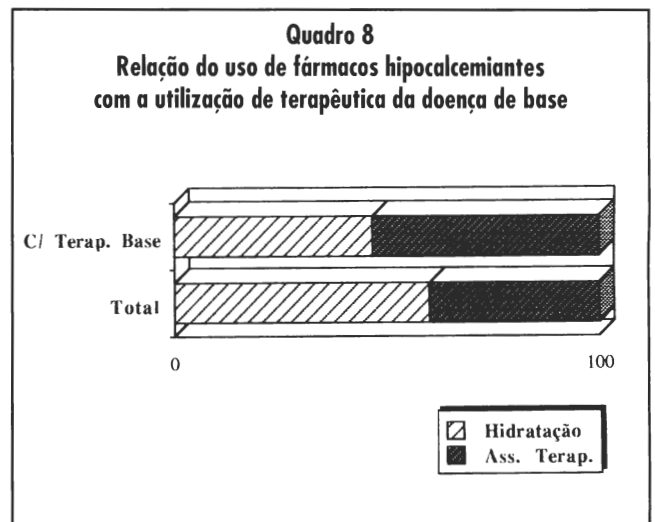
A hipercalcemia ocorreu, em alguma fase do internamento, em 45 (26,3%) dos 171 doentes com o diagnóstico de neoplasia sólida, sendo a sua distribuição por tumores (percentagem em relação ao número total deste tipo de tumor na série observada) a seguinte: pulmão - 16 (46%), intestino - 6 (18%), fígado e vias biliares - 4 (36%), rim - 3 (33%), bexiga - 3 (38%), mama - 2 (33%), estômago - 2 (11%), próstata - 2 (8%), vias respiratórias superiores - 2 (100%), metástases de origem indeterminada - 2 (100%), pâncreas - 1 (9%), útero - 1 (14%), esófago - 1 (100%) e tireóide - 1 (100%) (Quadro 1). Num caso associou-se um hiperparatiroidismo primário.



A hipercalcemia era grave ( $\geq 13$  mg/dl) em 10, moderada ( $\geq 11,5$  e  $< 13$  mg/dl) em 6 e ligeira ( $\geq 10,4$  e  $< 11,5$  mg/dl) em 29. Em 80% (36 doentes) havia referência a sintomas compatíveis com hipercalcemia: graves em 14 e moderados nos restantes 22 pacientes. 9 (20%) doentes estavam assintomáticos. Foi documentada a presença de metastização óssea em 15 pacientes (33%) (Quadro 2).

As terapêuticas utilizadas, tendo como objectivo a correcção da hipercalcemia, foram as seguintes: apenas hidratação em 27 doentes (60%); -associação de fármacos à hidratação em 18 doentes (40%), em todos com furosemido, sendo adicionados corticosteróides em 6 (13%), calcitonina em 9 (20%) bifosfonatos em 12 (27%) (clodronato em 6 e pamidronato em 6). (Quadro 3).

Analisados os critérios de opção terapêutica, observámos que dos doentes com hipercalcemia ligeira ( $n = 29$ ) fizeram apenas hidratação 23 (79%), sendo utilizados fármacos em 6 (21%) (furosemido em 6, bifosfonato associado em 1). Nos doentes com hipercalcemia moderada ( $n = 6$ ) em 4 utilizou-se apenas hidratação e nos outros 2 (33%) associaram-se fármacos (em todos furosemido, corticóides, calcitonina e bifosfonato). Nos doentes com hipercalcemia grave ( $n = 10$ ), todos fizeram associações de fármacos (100%) (furosemido no total de 10, bifosfonatos em 9, calcitonina em 7 e corticosteróides em 4) (Quadro 4). No que diz respeito à sintomatologia presente, as terapêuticas utilizadas foram as seguintes: dos doentes assintomáticos ( $n = 9$ ), 6 fizeram hidratação (67%), utilizando-se fármacos nos 3 restantes (33%) (furosemido em 3, calcitonina em 1, bifosfonato em 1); nos doentes com sintomas moderados ( $n = 22$ ), a hidratação isolada foi a terapêutica utilizada em 14 (64%) e as associações de fármacos nos 8 restantes 36% (furosemido em 8, corticosteróides em 3, calcitonina em 5 e bifosfonatos em 6); dos doentes com sintomas graves ( $n = 14$ ), 7 fizeram hidratação isolada (50%) e os 50% restantes foram medicados com fármacos (furosemido em 7, corticóides e calcitonina em 3, bifosfonatos em 5). (Quadro 5). Nos 15 doentes com



metastização óssea foram administrados inibidores da reabsorção em 9 (60%), 8 utilizaram bifosfonatos e 5 calcitonina (respectivamente 56 e 67% dos que fizeram estes fármacos).

Dos 36 doentes com sintomas atribuíveis à hipercalemia, 15 efectuaram outras medidas para além da simples hidratação. Dos 36 doentes, 8 (22%) referiram melhoria sintomática. Nos 21 que efectuaram hidratação esta melhoria restringiu-se a 3 doentes (14%). Após a terapêutica com fármacos, esta registou-se em 5 dos 15 pacientes (33%). Esta foi mais significativa nos que utilizaram inibidores da reabsorção óssea – calcitonina 3 em 8 (38%), bifosfonatos 5 em 11 (46%) (Quadro 6).

Neste conjunto de 45 doentes, 16 referiam sintomatologia dolorosa óssea. Destes, 8 mencionaram melhoria durante o internamento, constatando-se que 7 destes estavam incluídos no grupo dos que efectuaram calcitonina ou bifosfonatos.

Avaliada a redução das calcemias com as várias medidas terapêuticas foi-nos permitido, utilizando os métodos referidos, constatar os seguintes resultados (Quadro 7): 1) hidratação isolada - descida média 0,4 mg/dl (0,1 mmol/L), variando entre 0 e 2,1 mg/dl; 2) associação incluindo furosemido - 2,0 mg/dl (0,5 mmol/L), de 0 a 5,7 mg/dl; 3) apenas furosemido + hidratação - 1,18 mg/dl (0,3 mmol/L), de 0 a 2,8 mg/dl; 3) associação incluindo calcitonina - 2,46 mg/dl (0,62 mmol/L), de 0,3 a 5,6 mg/dl; 4) associação incluindo bifosfonato - 2,65 mg/dl (0,66 mmol/L), de 0,3 a 5,7 mg/dl; 5) associação incluindo corticosteroide - 2,71 mg/dl (0,68 mmol/L), de 0,3 a 5,6 mg/dl; 6) doentes que efectuaram todos os fármacos (furosemido+calcitonina+corticóide+bifosfonato) - 3,1 mg/dl (0,78 mmol/L), de 0,3 a 5,6 mg/dl.

Em 17 dos 45 doentes foram tomadas atitudes terapêuticas dirigidas à neoplasia de base (cirurgia, radioterapia, quimioterapia). Neste grupo, o uso de terapêutica da hipercalemia com associações de fármacos foi mais frequente do que no conjunto dos 45 doentes, assim como a terapêutica com bifosfonatos (Quadro 8).

Nestes doentes com hipercalemia por neoplasia sólida, a mortalidade no internamento foi de 17,7% e a demora média de 25,4 dias, em contraste com a mortalidade e demora médias do internamento em geral, no mesmo período de tempo, respectivamente 4,6 % e 12,5 dias.

## Discussão

Como comentários aos resultados desta análise retrospectiva, os autores destacam:

1) A prevalência significativa da hipercalemia (26,3%), no grupo estudado de doentes com neoplasias sólidas. Este resultado deve-se ao predomínio da neoplasia do pulmão, com 16 dos 45 casos de hipercalemia, tumor habitualmente ligado a este distúrbio metabólico, embora em percentagens ligeiramente inferiores aos 46% desta nossa

série<sup>1, 4, 5, 6</sup>. Também o facto de este estudo ter sido efectuado em doentes internados pode ser responsável pelo aumento de prevalência <sup>1</sup>.

2) A presença neste grupo de um elevado número de doentes com sintomas (80%) atribuíveis à hipercalemia e de calcemias superiores a 13 mg/dl em 22 % dos casos reforçam o interesse da abordagem terapêutica desta entidade.

3) A valorização da hipercalemia, nesta série, traduzida pelo número de doentes em que se efectuou terapêutica farmacológica. Em 40 % dos doentes foram empregues medidas dirigidas para além da hidratação, nomeadamente bifosfonatos em 27 % dos casos. De referir que, embora o estudo se reporte ao início de 1989, os bifosfonatos só foram introduzidos no nosso Serviço em meados de 1990, pelo que este número é inferior à realidade actual.

4) A opção terapêutica baseada mais nos níveis de cálcio sérico (todos os doentes com calcemia  $\geq$  13 mg/dl fizeram associações de fármacos), do que na gravidade da sintomatologia atribuível à hipercalemia, embora esta tenha também influenciado a decisão (terapêutica farmacológica em 50% dos doentes com sintomas graves, 33 % nos assintomáticos). Esta atitude é justificada pelo facto de os sintomas considerados não serem específicos, sendo possível atribuí-los à neoplasia de base ou a outro distúrbio, como a anemia, ou o uso de narcóticos <sup>2,10,13</sup>. Assim, foram mais valorizados quando acompanhados por calcemias mais elevadas. Nos doentes com metastização óssea documentada foi mais prevalente a utilização de calcitonina e/ou bifosfonatos, parecendo ser neste grupo que a terapêutica da hipercalemia com inibidores da reabsorção óssea é mais eficaz<sup>4,14</sup>.

5) A melhoria com a terapêutica farmacológica em um terço dos doentes com sintomas atribuíveis à hipercalemia, sendo esta mais significativa naqueles que foram sujeitos a terapêutica com bifosfonatos. Registámos ainda uma melhoria da sintomatologia dolorosa óssea em alguns doentes, predominando no grupo dos que efectuaram calcitonina e/ou bifosfonatos, pois estes podem prevenir as complicações algicas ligadas à osteólise <sup>8,14</sup>, efeito que permite melhorar a deambulação que por si também diminui a calcemia<sup>4</sup>.

6) O controlo da hipercalemia pelas terapêuticas utilizadas, sendo de destacar os resultados obtidos com as associações de vários fármacos (calcitonina, corticóides, bifosfonatos), superiores aos conseguidos ao usar hidratação isolada ou associada ao furosemido. Estes resultados foram transitórios na ausência de terapêutica de base.

7) O mau prognóstico destes doentes, documentado pela elevada taxa de mortalidade no internamento, embora em cerca de um terço dos pacientes se tenham tomado atitudes terapêuticas dirigidas à neoplasia de base (cirurgia, radioterapia, quimioterapia). Nestes, foram usadas com mais frequência associações de fármacos do que no grupo em geral.

Apesar das limitações oriundas de uma análise retrospectiva, podemos concluir pelo interesse da terapêutica dirigida na tentativa de baixar as calcemias nos doentes com neoplasias, apesar de os seus efeitos serem transitórios. Esta atitude contribui para a estabilização da situação clínica naqueles em que estão planeadas terapêuticas dirigidas ao tumor de base e permite, noutros, melhorar a sintomatologia e, conseqüentemente, a qualidade de vida, podendo diminuir a duração do internamento, prolonga-

da neste grupo <sup>4,7</sup>. Para este efeito e embora as medidas simples como a re-hidratação sejam úteis e devam ser aplicadas em todos os doentes, em alguns, pela gravidade da hipercalcemia ou da sintomatologia, é necessário recorrer a outros fármacos, com destaque para os inibidores da reabsorção óssea (por exemplo, calcitonina e bifosfonatos) <sup>10</sup>, como ficou demonstrado pelos resultados desta série.

## Bibliografia

1. Warrel R, Bockman R. Metabolic Emergencies. In: De Vitta, Cancer Principles & Practice of Oncology, 3a ed. Philadelphia: Lippincot. 1989;1986-1988.
2. Gaich G, Burtis WJ. The diagnosis and treatment of malignancy associated hypercalcemia *The Endocrinologist* 1991; 1(6): 371-379.
3. Mundy GR. Hypercalcemia associated with Hematologic malignancies. In: Calcium Homeostasis - Hypercalcemia and Hypocalcemia. London, Martin Dunitz. 1989; 92-107.
4. Nussbaum SR. Pathophysiology and management of severe hypercalcemia. *Endocrinol Metab North Am* 1993; 22(2): 343-362.
5. Mundy GR. Malignancy and hypercalcemia - humoral hypercalcemia. In: Calcium Homeostasis - Hypercalcemia and Hypocalcemia. London, Martin Dunitz. 1989; 64-91.
6. Mundy GR. Clinical features and differential diagnosis of hypercalcemia In: Calcium Homeostasis - Hypercalcemia and Hypocalcemia. London, Martin Dunitz. 1989; 51-63.
7. Hall TG, Schaff RA. Update on the medical treatment of malignancy. *Clin Pharm* 1993;12(2): 117-125.
8. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. Berne: Herbert Fleisch. 1993.
9. Ralston SH. Medical management of hypercalcemia. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34(1): 11-20.
10. Mundy GR. Treatment of hypercalcemia due to malignancy. In: Calcium Homeostasis - Hypercalcemia and Hypocalcemia. London, Martin Dunitz. 1989; 108-126.
11. Attie M. Treatment of hypercalcemia. *Endocrinol Metab North Am* 1989;18(3): 807-828.
12. Kristensen B, Eleistsen B, Halmegaard SN, Transbal I, Monidsen H. Prednisolone in the treatment of severe malignant hypercalcemia in metastatic breast cancer: a randomised study. *J Int Med* 1992; 232 (3): 237-245.
13. Grade MJ, Parente F, Ferraz A, Ion L, Nina E, Alexandrino B, Silva PS. Calcemias em neoplasias sólidas. *Arq Med* 1993; 7(6): 380-383.
14. Kanis J, McCloskey E. The use of clodronate in disorders of calcium metabolism. *Prog Basic Clin Pharmacol*, Basel, Karger, vol 4. 1990 : 86 -136.