

Doença de Paget Óssea: Diagnóstico e Tratamento





Doença de Paget Óssea: Diagnóstico e Tratamento

Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo

Elaboração final: 14 de agosto de 2013

Participantes: Griz L, Fontan D, Mesquita P, Fontenele T, Bandeira F, Castro LC, Andrada NC

Diagramação: Ana Paula Trevisan

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, Responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

Descrição de método de coleta de evidência:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais "Paciente", "Intervenção", "Controle", "Outcome"). Foram utilizados como descritores: Osteitis Deformans, Familial Paget's disease of bone; Bone Remodeling, Severity of Illness Index, Pain, Sex distribution, Age Distribution, Age of Onset, European Continental Ancestry Group, Genetic Predisposition to Disease, genetics; Exons, Mutation, Proteins/genetics, SQSTM1 protein, human; Inflammation Mediators, Cytokines, Alkaline Phosphatase, Hydroxyproline, radiography, radionuclide imaging, Delayed Diagnosis, Diagnosis, Differential, Pain, Bone and Bones/pathology, Fractures, Femoral Fractures, Bone Density Conservation Agents, Hearing loss, Hyperparathyroidism, therapeutic use, Calcitonin, salmon calcitonin, Alendronate, Diphosphonates, Etidronic Acid, Imidazoles, Pamidronato, Risedronic acid, Zoledronic acid, Analgesics and Quality of life. Estes descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos

relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

Orientar o diagnóstico e tratamento da doença de Paget.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse declarado.

Introdução

A doença de Paget óssea (DPO) ou osteíte deformante é uma doença do metabolismo ósseo relativamente comum, com relatos de afetar de 3% a 4% dos indivíduos brancos maiores de 55 anos de idade, em países onde é prevalente^{1(B)}^{2(D)}. Caracteriza-se pelo aumento da remodelação óssea que modifica a arquitetura óssea, com reabsorção óssea osteoclástica e atividade osteoblástica, levando a substituição do osso normal por um osso enfraquecido e mais propenso a deformidades e fratura. Geralmente atinge ossos longos, vértebras, pelve e crânio.

Estudos epidemiológicos têm mostrado uma variação geográfica marcante na taxa de prevalência desta doença^{3(B)}. É comum na Inglaterra, Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia^{4(B)}. Entretanto, em outros locais, é uma desordem rara, como em países orientais^{5-7(C)}, na Escandinávia^{4(B)} e na América do Sul^{8(C)}.

A DPO tem sido associada à descendência branca na Europa e em outros países, sendo menos comum em pessoas sem origem europeia. Estudo publicado em 2006, sobre os relatos de casos da

doença de Paget na América Latina, durante os últimos 30 anos, mostrou que um total de 1149 casos de doença de Paget foi previamente publicado na América Latina, mais da metade deles provenientes da Argentina e Brasil⁹(C).

DPO raramente aparece antes dos 40 anos de idade, mas sua prevalência tende a dobrar a cada década a partir dos 50 anos de idade, atingindo cerca de 10% após a nona década de vida¹⁰(D).

Embora seja bastante comum nos países ocidentais, a doença de Paget é uma condição incomum na população oriental¹¹(C), sendo extremamente rara na Ásia, especialmente na Coreia¹²(C) e muito rara também em indivíduos chineses¹³(C). Também é muito rara no Japão com prevalência de 2,8 casos por milhão de habitantes, confirmando a raridade local da doença¹⁴(B). Existe pouca informação disponível sobre a existência da DPO no mundo árabe. Um estudo recente relatou quatro casos de pacientes árabes com DPO com apresentações variáveis, evidenciando a existência da doença no país¹⁵(C). Estudos têm referido uma tendência de redução não explicada na prevalência de DPO, alguns prevendo que a doença se tornará cada vez mais rara^{16,17}(B).

Um estudo, em 2002, estimou a prevalência da doença em indivíduos de origem europeia, maiores de 55 anos de idade, em duas cidades da Nova Zelândia (Dunedin e Auckland) com base na revisão de cerca de 2000 radiografias pélvicas. A taxa de prevalência aumentou com a idade ($p=0,022$) e foi maior em homens ($p=0,014$), em diferenças significativas entre as duas cidades¹⁸(B).

Estudo australiano demonstra diminuição da incidência da doença e severidade dos novos casos diagnosticados, por razões desconhecidas¹⁹(D), com mais casos de doença monostótica, cuja incidência dobrou nos últimos 30 anos e, alguns relatos sugerem que estes achados são mais evidentes em mulheres, como em um estudo realizado na Inglaterra²⁰(B).

Um estudo, publicado em 2005, avaliou a prevalência de DPO na Itália a partir de dados radiológicos, cintilográficos e bioquímicos em duas cidades italianas, Siena (Itália central) e Turim (norte da Itália). No final dos inquéritos radiológicos, 16/1778 casos de DPO pélvica (8 homens e 8 mulheres) foram observados em Siena e 41/6609 (27 homens e 14 mulheres) em Turim. A prevalência da doença foi de 0,89% em Siena e 0,62% em Turim, novamente sem diferenças

significativas entre as populações. Uma vez que o envolvimento pélvico é normalmente descrito em 60-90% dos pacientes com DPO, a prevalência global estimada variou de 1,0 a 1,5% em Siena e de 0,7 a 1% em Turim. Nenhuma diminuição na prevalência de DPO foi evidente após comparação das taxas de prevalência de diferentes períodos. Por meio das análises bioquímicas 296 de 7449 indivíduos tinham níveis elevados de fosfatase alcalina e enzimas hepáticas normais, 87 dos quais tiveram diagnóstico confirmado de DPO. A prevalência bioquímica estimada foi de 1,5%. O estudo cintilográfico mostrou uma prevalência estimada de DPO de 194/7906 (2,4%), que foi significativamente maior do que a estimativa radiológica e bioquímica. Este estudo sugere que a DPO na Itália tem uma prevalência estimada de pelo menos 1%, comparável com a observada nos Estados Unidos e outros países europeus, mas menor do que a descrita na Grã-Bretanha e Nova Zelândia. Nenhuma tendência secular para uma prevalência decrescente da DPO foi observada neste estudo²¹(B).

Atualmente a prevalência de DPO no Brasil é desconhecida, com dados limitados a alguns centros ou cidades isoladas, conforme será descrito mais adiante.

1. Qual é a epidemiologia da dpo no brasil?

Existem poucos dados disponíveis sobre as características epidemiológicas da DPO no Brasil. O Recife, capital de Pernambuco, devido à sua peculiar colonização mista europeia por cerca de 4 séculos, tem a maioria dos casos relatados no Brasil⁴(B). Em 2002 um estudo já tinha analisado retrospectivamente uma série de 89 casos em uma instituição de Recife²²(C). A colonização de Pernambuco foi fortemente influenciada por imigrantes de Portugal, de holandeses e judeus. E em Recife a ocupação de holandeses e judeus persistiu após a colonização portuguesa inicial, por questões políticas e administrativas, o que pode explicar a grande frequência de DPO neste estado⁸(C).

Análise de 108 casos diagnosticados em dois centros na cidade de Recife entre 1984 e 2005 encontrou cerca de 90% dos pacientes com descendência europeia, a média de idade ao diagnóstico era de 66,2 anos; 49,1% eram homens, a forma polioestótica da doença foi a mais comum, olhos claros foram observados em 22,2% dos pacientes e 23,1% dos pacientes tinham história familiar de DPO. Os sítios esqueléticos mais

afetados neste estudo foram pelve, vértebra lombar, fêmur e crânio. Também foi encontrado que o zolendronato foi a droga mais efetiva em reduzir a fosfatase alcalina nestes pacientes⁸(C).

O primeiro estudo de incidência e prevalência da DPO no Brasil e na América Latina avaliou uma população de 7752 indivíduos acima de 45 anos por um período de 4 anos. A prevalência total foi de 6,8 casos por 1000 pacientes (IC 95% 5,1-8,9) e uma densidade de incidência de 50,3 casos para 10.000 pacientes-ano (IC 95% 35,8-68,8), taxas essas comparáveis às do sul da Europa³(B).

Pacientes acompanhados em seis centros em Santa Catarina entre 1995 e 2009 com DPO, tinham média de idade ao diagnóstico de 63,2 +/-10,5 anos, sendo 67,2% mulheres e 91,1% brancos. História familiar positiva foi observada em apenas 8,2% dos pacientes. Doença polioestótica foi encontrada em 75,0% dos casos, dor óssea em 77,9%, e deformidades ósseas em 15,9%. Níveis mais altos de fosfatase alcalina foram significativamente associados com a doença polioestótica e envolvimento do crânio. Os ossos pélvicos foram os mais frequentemente afetados (53,7%)²³(C).

Recomendação

A prevalência da DPO ou osteíte deformante no Brasil é semelhante ao sul da Europa³(**B**), dos quais 3/4 dos casos com apresentação de doença polioestótica²³(**C**).

2. Qual é a etiologia da dpo?

A etiologia da doença permanece controversa, com evidência de envolvimento de fatores genéticos e ambientais. SQSTM1 é o mais importante gene associado à doença identificado até o momento²⁴(**B**).

Vários loci de susceptibilidade têm sido ligados à doença, incluindo o SQSTM1 e TNFRSF11A (codificação do RANK) no cromossomo 18q21-22. O SQSTM1, também conhecido como p-62 ou sequestrossomo 1, está localizado no cromossomo 5q35, e é uma proteína de sinalização que parece estar envolvida nos mecanismos patogênicos por aumentar a atividade dos osteoclastos. Mutações casuais (P392L) deste gene foram detectadas em mais de 30% das DPO familiar. O papel da SQSTM1/p62 não foi ainda totalmente esclarecido. Há evidências de que as mutações podem reduzir a capacidade de sequestrar proteínas citoplasmáticas, alteram o fator nuclear Kb (NF-kB), resultando em osteoclastogênese aumentada. A ação da

osteoprotegerina sobre o receptor RANK também foi descrita. Estudos biológicos de hibridização em situ e imunohistoquímica também têm sugerido a possibilidade de infecção dos osteoclastos por um vírus, principalmente o paramixovírus, como causa da DPO⁴(B).

A DPO clássica deve ser causada por uma combinação de raros alelos com grandes efeitos que levam a uma herança autossômica dominante da doença e mais comumente de alelos com poucos efeitos. Mutações do SQSTM1 são a causa mais comum da DPO clássica, ocorrendo em cerca de 10% dos pacientes. Outros loci que predisõem à DPO foram recentemente identificados por estudos genômicos de associação, que identificaram variantes em sete loci que predisõem à doença. Estes aumentam o risco de DPO individualmente em 1,3 a 1,7 vezes, mas têm efeitos combinados que são responsáveis por 86% do risco populacional atribuível à DPO em pacientes com SQSTM1 negativos²⁵(D).

Também é possível que citocinas próinflamatórias estejam envolvidas na fisiopatologia da doença de Paget óssea. Avaliação de um DNA genômico para polimorfismo ativo funcional de genes de citocinas próinflamatórias,

interleucina 1 α , interleucina 1 β , interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α de 144 pacientes com DPO foi comparado com 115 controles saudáveis. A frequência de genótipos e alelos dos polimorfismos examinados teve resultados praticamente idênticos nos casos e controles. Avaliando a associação com as características clínicas, os pacientes portadores de DPO do genótipo C/C do gene da IL-6 mostraram uma frequência significativamente ($p < 0,001$) maior de perda auditiva e hiperparatireoidismo primário. Não foi encontrada diferença significativa nas características clínicas restantes. Este estudo não suporta a hipótese de que os genes pró-inflamatórios examinados são importante fator de risco genético para DPO. No entanto, esses dados sugerem um papel para o gene da IL-6 em modificar as características clínicas da doença²⁶(C).

Um estudo avaliou a relação entre a história familiar, o fenótipo e o estado de mutação do SQSTM1 em pacientes com história familiar e / ou um fenótipo grave de DPO na Nova Zelândia. Foram estudados 61 indivíduos, não relacionados, com DPO familiar. A história familiar foi sub-classificada em três grupos de acordo com a proximidade da relação. Foi estudado também um quarto grupo de 19 pacientes, não relacionados, definidos pelo início precoce e / ou doença grave,

mas sem história familiar. O fenótipo da DPO foi definido de acordo com a idade, atividade da fosfatase alcalina e extensão da doença na cintilografia no momento do diagnóstico. Mutações no exon 8 do SQSTM1 foram detectadas por rastreio do DNA genômico. Quatro mutações diferentes foram identificadas, mutações no P392L e no E396X responderam por 89% dos casos. Em geral 26% dos pacientes com DPO familiar na Nova Zelândia tinham mutações associadas ao gene SQSTM1. As mutações foram mais prevalentes (60%) naqueles com um pai ou irmão e pelo menos um outro parente afetado ($p < 0,002$). A gravidade do fenótipo foi significativamente relacionada com o estado de mutação do SQSTM1, mas não com a história familiar ($p < 0,005$). Mutações do SQSTM1 foram encontradas em 10,5% dos pacientes com início precoce e/ou doença grave, mas sem história familiar²⁴(B).

Estudo anterior de associação genômica já havia identificado variantes nos loci CSF1, OPTN e TNFRSF11A como fatores de risco para DPO e a extensão deste estudo identificou três novos loci e confirmou a associação destes com a DPO recentemente em 2215 indivíduos afetados (casos) e 4370 controles de sete populações independentes. As novas associações foram com o rs5742915 dentro

do PML em 15q24 (OR=1,34, p=0,16(-14)), o rs10498635 dentro do RIN3 em 14q32 (OR=1,44, p=0,255(-11)) e o rs4294134 dentro do NUP205 em 7q33 (OR=1,45, p=0,85(-10)). Esses dados também confirmam a associação de TM7SF4 (rs2458413, OR=1,40, p=0,738(-17)). Estes sete loci explicam o risco familiar de DPO de aproximadamente 13%²⁷(C).

Existem estudos investigando a associação da relação entre polimorfismos genéticos e DPO esporádica para identificar os polimorfismos de susceptibilidade à doença. Ainda se investiga a associação de polimorfismos em três genes candidatos funcionais com o desenvolvimento da DPO: o TNFSF11 (receptor ativador do fator nuclear Kb ligante, RANKL), o VCP (proteína contendo valosina) e IL-6 (interleucina 6). Este estudo encontrou que um VCP SNP (rs565070) foi associado com DPO nesta população (p=0,5). Não foi encontrada associação, com os testes genéticos utilizados neste estudo, entre o TNFSF11 ou IL-6 com DPO, mas ainda é necessário mais estudos que comprovem esses resultados de associação do gene VCP em outras populações com DPO. No entanto, quando há combinação de dados de VCP com os de outras regiões de genes suscetíveis de estudos anteriores de associação (isto é o TNFRS11A, CSF1,

OPTN E TM7SF4), o efeito independente de cada região do gene foi encontrado e o risco atribuível acumulado da população é de 72,7%²⁸(C).

Estudos recentes de associação genômica (GWAS) confirmam a participação do gene RANK com a DPO e também indicam o envolvimento das regiões cromossômicas que abrigam o CSF1 e o gene OPTN com a DPO. Estudo na população belga e holandesa, que tentou replicar esses achados, também encontrou associação desses genes com a DPO, sendo mais significativo na região do CSF1, seguido pela região do gene OPTN e do TNFRSF11A. Também foi encontrada associação significativa com um polimorfismo da região cromossômica do gene TM7SF4, que codifica o DC-STAMP, o qual não teve significado de associação genômica no GWAS, mas devido seu efeito nos osteoclastos, pode ser considerado um gene candidato forte. O risco cumulativo populacional calculado atribuível a estes quatro loci revelou-se de cerca de 67% nas duas populações estudadas, indicando que a maior parte do risco genético para DPO é proveniente de variantes genéticas estreitas para estes quatro genes²⁹(B).

Estudos epidemiológicos e estudos de associação de genoma sugerem que a DPO tem

implicação importante de fatores genéticos, principalmente do gene SQSTM1, mas também de polimorfismos em vários outros loci, e fatores ambientais relacionados com a etiologia da doença³⁰(B). O envolvimento de fatores risco ambientais (exemplo: vírus) e genéticos na etiologia da DPO continua em estudo. Até o momento, o SQSTM1 foi o único gene causador da DPO. Entretanto, pacientes com DPO sem mutação no gene SQSTM1 parecem ter suscetibilidade para polimorfismos genéticos em regiões dos genes CaSR, ESR1, TNFRSF11B (OPG), TNFRSF11A (RANK), CSF1 (M-CSF), OPTN, TM7SF4 (DC-STAMP), VCP, NUP205, RIN3, PML e GOLGA6A, resultando em risco aumentado de desenvolvimento da DPO. A natureza desses genes indica que a regulação da osteoclastogênese é a chave da patogênese da DPO. Além disso, com o envolvimento do SQSTM1 e do VCP em autofagia e na formação de agregados de proteína, também pode indicar que uma perturbação destes processos pode ser um fator de risco³¹(B).

Houve um grande avanço dos estudos nos últimos anos sobre a epidemiologia da DPO. Entretanto, ainda falta uma avaliação conjunta para compreender a interação de todos os fatores

genéticos e ambientais envolvidos na etiologia da doença.

Recomendação

A etiologia da DPO depende de fatores genéticos e ambientais.

3. Quais são as principais manifestações clínicas da dpo?

As principais manifestações clínicas incluem: dor óssea, fraturas, deformidades esqueléticas e artrite secundária³²(D) Os sinais e sintomas variam de acordo com o grau e o local de comprometimento ósseo e com a relação do osso pagético com as estruturas circunvizinhas.

Os principais sintomas referidos foram: artrite (40-50%), dor (40-45%), deformidades esqueléticas (12-36%) e fraturas (4-16%)^{33,34}(B).

Recomendação

Em pacientes portadores de dor e artrite que levam a deformidades esqueléticas e/ou fraturas patológicas devem ser investigados para possibilidade de DPO^{33,34}(B).

4. Como confirmar a suspeita diagnóstica da dpo?

O diagnóstico da doença de PAGET é feito por meio da combinação dos sintomas clínicos, achados radiológicos e elevação na concentração dos marcadores de remodelação óssea³⁵(D).

RADIOGRAFIA CONVENCIONAL

É o principal método diagnóstico para a doença de PAGET. Cada uma das fases da doença apresentam achados radiográficos característicos que, usualmente, são suficientes para estabelecer o diagnóstico. A fase osteolítica inicial caracteriza-se por osteólise localizada, que nos ossos longos, assume uma aparência conhecida como lesões em chama de vela. O mesmo processo é conhecido como osteoporose circunscrita quando aparece no crânio ou clavícula. A fase intermediária da doença, que é o estágio onde a doença é comumente diagnosticada, é caracterizada por espessamento da cortical, expansão óssea, perda da diferenciação córtico-medular e trabeculado grosseiro³⁶(D). Por fim, na fase tardia, observa-se aumento difuso da densidade óssea, esclerose medular e aumento acentuado do tamanho do osso³⁶(D).

CINTILOGRAFIA ÓSSEA

A cintilografia óssea é mais sensível do que a radiografia na identificação das lesões pagéticas. Observa-se aumento homogêneo do traçador no osso acometido, devido à natureza hipervascular do osso pagético. Uma vez que é mais sensível, a natureza hipervascular da doença de PAGET pode ser visualizada por meio da hipercaptação do radiofármaco, até mesmo, antes das alterações líticas na radiografia simples. Por este motivo, cerca de 10-15% das lesões detectadas à cintilografia aparecem normais à radiografia³⁷(D). A cintilografia também é importante na identificação da forma polioestótica da doença e na avaliação da extensão da mesma³⁸(C).

Por ser menos específica do que a radiografia, lesões vistas na cintilografia precisam ser confirmadas por meio da radiografia convencional pelo menos em um sítio³⁶(D). Numa comparação dos resultados de ambos os métodos, as cintilografias ósseas e radiografias simples são anormais em 56 a 86%, alteradas apenas nas cintilografias em 2-23% e anormais apenas nas radiografias em 11-20% dos ossos acometidos pela doença de PAGET³⁹(B)⁴⁰(C). É provável que a fase tardia da doença, mais latente, possa demonstrar captação normal pelo radiofármaco e ainda

apresentar alterações na radiografia simples. É importante reconhecer este espectro de disparidade entre os dois métodos, a fim de evitar confusão diagnóstica.

TOMOGRAFIA E RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

Fornecem poucas informações adicionais no caso da doença não complicada³⁵(D). É útil quando há suspeita de complicações associadas com a doença de PAGET, tais como fraturas ou degeneração sarcomatosa^{32,35}(D). Graças a sua excelente capacidade de resolução para os diferentes tecidos, a RNM é o método de escolha para o estadiamento de uma degeneração sarcomatosa em um osso acometido por PAGET. A RNM pode ainda ser útil na avaliação de complicações neurológicas, tais como: compressão de raízes nervosas espinhais e nervos cranianos³⁵(D).

PET SCAN

Ainda não tem um papel bem definido na doença de PAGET. Sabe-se que o osso pagético exibe um variável grau de captação do FDG em até um terço dos pacientes³⁶(D). Isto representa um

importante obstáculo quando se pretende distinguir lesão pagética de metástases ósseas.

Recomendação

O diagnóstico da doença de PAGET é feito por meio da combinação dos sintomas clínicos e achados radiológicos, tendo a radiologia maior especificidade.

5. Quais são as complicações mais prevalentes da doença?

As complicações mais frequentes incluem fraturas patológicas, deformidades ósseas, osteoartrose, hipercalcemia durante a imobilização e aumento do débito cardíaco nos casos de envolvimento ósseo severo³³(B).

O acometimento do crânio pode gerar complicações neurológicas como perda auditiva, tanto condutora quanto neurosensorial, cefaleia, tontura, zumbido e, mais raramente, demência vascular além de hidrocefalia. A participação dos ossos da mandíbula pode levar a doenças periodontais e má oclusão dentária³⁴(B)³⁵(D).

A transformação maligna do osso pagético para osteossarcoma é rara, ocorrendo em menos de 1%

dos casos. Classicamente acomete indivíduos com a forma polioestótica da doença e apresenta-se com aumento da dor óssea, edema local e, mais raramente, fratura patológica³³(B)³⁶(D).

Recomendação

A maioria dos pacientes já é sintomática diante do diagnóstico³³(B).

6. Quem deve ser tratado?

Pacientes com a forma sintomática da doença (sintomas secundários a doença metabolicamente ativa), pacientes assintomáticos no pré-operatório de cirurgia envolvendo osso com a doença ativa, com intuito de reduzir a vascularização local e o risco de sangramento, pacientes assintomáticos com hipercalcemia após imobilização e na forma assintomática da doença com envolvimento de locais onde poderiam ocorrer complicações (por exemplo, crânio e coluna)³⁷(D)^{38,40}(C).

Recomendação

Devem ser tratados pacientes assintomáticos diante de cirurgia que envolve osso, assintomáticos com hipercalcemia e todos os pacientes sintomáticos.

7. Há opções terapêuticas para tratamento de dpo?

A primeira terapia utilizada no tratamento da doença de Paget, na década de 70, foi a calcitonina de salmão, seguida pela calcitonina humana. Esta droga atua diretamente sobre os receptores de calcitonina expressos nos osteoclastos e, em consequência de sua curta ação, resposta parcial e resistência adquirida, é utilizada apenas em alguns indivíduos intolerantes aos bisfosfonatos⁴⁰(C).

Atualmente os agentes mais utilizados na doença são os bisfosfonatos, classe ampla de medicações que atua bloqueando a reabsorção óssea osteoclástica. Os bisfosfonatos nitrogenados (alendronato, risedronato, pamidronato, ácido zolendrônico) são as drogas de escolha^{41,42}(D).

O alendronato é utilizado na dose de 40 mg/dia por seis meses. É uma droga geralmente bem tolerada e permite melhora da fosfatase alcalina sérica de até 60% dos valores iniciais em 70% dos pacientes tratados. Não deve ser utilizado diante de clearance de creatinina abaixo de 35 ml/min. Leva a efeitos adversos gastrointestinais em 25% dos pacientes. É mais eficaz do que o pamidronato em pacientes previamente tratados com um

bisfosfonato, mais eficaz do que o etidronato e com eficácia comparável ao pamidronato quando utilizado em pacientes que nunca utilizaram medicação⁴³(A)²(D).

O risedronato é usado na dose de 30 mg/dia por dois meses, mas não deve ser administrado em indivíduos com clearance de creatinina inferior a 30 ml/min. Permite melhora da fosfatase alcalina sérica de até 53% dos valores iniciais em 73% dos pacientes tratados. Há benefício do uso de risedronato em relação ao etidronato. (RRA= 58% com IC 95% 46,8-69,2 e NNT=2 com IC 95%1-2)^{44,45}(A).

O pamidronato é bem tolerado, podendo ser utilizado com clearance acima de 30 ml/min, e administrado em uma dose de 30 mg, via endovenosa, diariamente por três dias. Permite melhora da fosfatase alcalina sérica de até 65% dos valores iniciais em 35% dos pacientes tratados. Uma desvantagem do seu uso é desenvolvimento de resistência, o que pode afetar a eficácia do retratamento⁴⁶(A). Há benefício na utilização de alendronato em relação à pamidronato (RRA=27,8 com IC 95% 8,1-47,5%e NNT=4 com IC 95% 2-12)⁴⁷(A)

O ácido zolendrônico é o mais potente bisfosfonato aprovado para uso na doença de Paget. Administrado em uma única dose de 5mg, endovenosa, não é recomendado em indivíduos com clearance abaixo de 35 ml/min. Remissões sustentadas são alcançadas na maioria dos pacientes, podendo durar até dois anos. O ácido zoledrônico pode levar a uma remissão mais rápida e prolongada no tratamento da doença de Paget do que o risedronato, com benefício para o ácido zoledrônico em relação ao risedronato (RRA=21,7% com IC 95% 14,5-28,9 e NNT=5 com IC 95% 3-7)⁴⁸(A). Há mais benefício com o uso do ácido zoledrônico em relação ao pamidronato (RRA=21,7% com IC 95% 9,0-34,4 e NNT=5 com IC 95% 3-11)⁴⁶(A). Quando avaliado por 6 meses após uma única infusão de 5 mg administrada durante 15 minutos, tendo sido considerado como eficácia da resposta a normalização da fosfatase alcalina ou atingir sua queda em pelo menos 75%, permitiu redução de 96% da fosfatase alcalina quando comparada com 74,3% de redução com risedronato na dose de 30 mg ao dia, durante 3 meses. A normalização da fosfatase alcalina foi mais frequentemente atingida nos pacientes tratados com o ácido zoledrônico do que com risedronato (88,6% vs. 57,9%) respectivamente⁴⁸(A)⁴⁹(D).

O ibandronato tem sido usado com segurança e eficácia na doença de Paget, na dose de 2 mg por via endovenosa⁵⁰(B). Dados recentes demonstraram uma redução importante nos níveis de telepeptídeos C (sCTX) e no quadro álgico após o uso oral do ibandroato, 150 mg por mês, durante seis meses, sendo esta estratégia a ser considerada no tratamento da doença. Após 6 meses de tratamento, a redução média do sCTX foi de $65,24 \pm 28,9\%$, reduzindo mais de 80%, em 70% dos pacientes. Houve um paciente com valores normais de sCTX que mostrou uma redução de 97,5% no final do período de tratamento. A redução média da fosfatase alcalina foi $49,21 \pm 37,9\%$, com todos os pacientes apresentando valores normais após o tratamento. Houve uma resposta clínica significativa em todos os pacientes, com melhora acentuada da dor óssea⁵¹(B).

O primeiro bisfosfonato usado na doença de Paget foi o etidronato, em 1971, bisfosfonato não-nitrogenado. A dose preconizada é de 5 mg/kg ao dia (dose média 400 mg/dia) por 6 meses. Em geral, pacientes com muita atividade da doença têm moderada melhora clínica e bioquímica e recidiva rápida após a interrupção da medicação, com tendência a tornarem-se resistentes depois de repetidos cursos da terapia³³(B).

Ainda da classe dos bisfosfonatos não-nitrogenados, o tiludronato é recomendado na dose de 400 mg/dia por 3 meses, normalizando a fosfatase alcalina em 35% dos pacientes. É mais efetivo do que o etidronato e não causa desmineralização óssea. O clodronato tem maior potência do que o etidronato e não leva a defeitos de mineralização. Deve ser administrado por via intravenosa na dose de 300 mg ao dia por 5 dias, porém, em geral, é menos efetivo de que o pamidronato³³(B).

Recomendação

O tratamento da DPO é realizado por meio de bifosfonatos nitrogenados⁴³⁻⁴⁸(A).

8. Como é feito o monitoramento da atividade da doença?

A fosfatase alcalina, marcador de remodelação óssea, é comumente utilizada como parâmetro de resposta bioquímica ao tratamento com bisfosfonatos. A normalização de seus níveis está associada à remissão bioquímica e a evidências histológicas de *turnover* ósseo normal e sua elevação está relacionada ao aumento da atividade da doença. Sua dosagem deve ser realizada após três a

seis meses do início do tratamento, para avaliação da resposta inicial, seguida de uma a duas medidas anuais como marcador de atividade óssea³⁷(D).

Considera-se remissão da doença quando são atingidos níveis normais de fosfatase alcalina e remissão parcial quando há queda de mais de 75% nos seus níveis após três a seis meses de tratamento. Um novo tratamento deverá ser instituído quando a fosfatase alcalina voltar a se elevar, no caso de normalização com o tratamento, ou quando houver elevação de mais de 25% em relação ao nível pós-tratamento³³(B).

Recomendação

A dosagem da fosfatase alcalina deve ser feita entre 3-6 meses após o tratamento instituído, lembrando-se que a sua elevação está relacionada ao aumento da atividade da doença.

9. O tratamento medicamentoso modifica a história natural da doença?

Questiona-se o fato se tratar a doença de Paget pode alterar a história de suas complicações⁵²(D). Os resultados do estudo PRISM, com seguimento médio de três anos, demonstram que as atuais abordagens de tratamento têm impacto limitado sobre a qualidade de vida, dor e perda auditiva dos portadores de DPO, e destacam a necessidade de mais estudos para analisar se os efeitos dos bisfosfonatos na remodelação óssea podem realmente traduzir melhora clínica e menor risco de complicações nos indivíduos acometidos⁵³(B). Este ensaio clínico, no entanto, não avaliou o uso do ibandronato e do ácido zolendrônico, apresentou um follow-up curto para avaliar os benefícios do tratamento nas complicações da doença e os pacientes estudados eram portadores de uma doença mais avançada. São, portanto, necessários estudos de longa duração para avaliar o impacto do tratamento na história natural da doença.

Recomendação

Até momento, o tratamento não conseguiu modificar a história natural da doença e suas complicações.

Referências

1. Falchetti A, Di Stefano M, Marini F, Del Monte F, Mavilia C, Strigoli D, et al. Two novel mutations at exon 8 of the Sequestosome 1 (SQSTM1) gene in an Italian series of patients affected by Paget's disease of bone (PDB). *J Bone Miner Res* 2004;19:1013-7.
2. Britton C, Walsh J. Paget disease of bone - an update. *Aust Fam Physician* 2012;41:100-3.
3. Reis RL, Poncell MF, Diniz ET, Bandeira F. Epidemiology of Paget's disease of bone in the city of Recife, Brazil. *Rheumatol Int*. 2012; 32:3087-91
4. Griz L, Caldas G, Bandeira C, Assunção V, Bandeira F. Paget's Disease of Bone. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:814-22.
5. Mahapatra SK, Mohanty R, Sen K, Beher S, Singh SC, Chaudhuri M.. Paget's disease of bone in a 85-year-old woman. *J Assoc Physicians India* 2009;57:657-9.
6. Joshi SR, Ambhore S, Butala N, Patwardhan M, Kulkarni M, Pai B, et al. Paget's disease from Western India. *J Assoc Physicians India* 2006;54:535-8.
7. Bhadada S, Bhansali A, Unnikrishnan AG, Khadawat R, Singh SK, Mithal A, et al. Does

- Paget's disease exist in India?: A series of 21 patients. *J Assoc Physicians India* 2006;54:530-4.
8. Bandeira F, Assunção V, Diniz ET, Lucena CS, Griz L. Characteristics of Paget's disease of bone in the city of Recife, Brazil. *Rheumatol Int* 2010;30:1055-61.
 9. Rojas-Villarraga A, Patarroyo PA, Contreras AS, Restrepo JF, Iglesias-Gamarra A. Paget disease of bone in Colombia and Latin America. *J Clin Rheumatol* 2006;12:57-60.
 10. Colina M, La Corte R, De Leonardis F, Trotta F. Paget's disease of bone: a review. *Rheumatol Int.* 2008;28:1069-75.
 11. H'ng MW, Ho YY. Paget's disease of the bone in a Chinese woman. *Australas Radiol.* 2005;49:505-7.
 12. Lee CH, Han SH, Yoon BY, Lee YW. Monostotic Paget's disease of the tibia in Korea. *Clin Rheumatol* 2004;23:381-2.
 13. Wang WC, Cheng YS, Chen CH, Lin YJ, Chen YK, Lin LM. Paget's disease of bone in a Chinese patient: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:727-33.
 14. Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, Yoshimura N, Takata S, Zamma M, et al. Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. *J Bone Miner Metab* 2006;24:186-90.

15. Alshaikh OM, Almanea H, Alzahrani AS. Paget disease of the bone: does it exist in Saudi Arabia? *Ann Saudi Med* 2011;31:305-10.
16. Bastin S, Bird H, Gamble G, Cundy T. Paget's disease of bone--becoming a rarity? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1232-5.
17. Poór G, Donáth J, Fornet B, Cooper C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: the prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res* 2006;21:1545-9.
18. Doyle T, Gunn J, Anderson G, Gill M, Cundy T. Paget's disease in New Zealand: evidence for declining prevalence. *Bone* 2002;31:616-9.
19. Walsh JP. Paget's disease of bone. *Med J Aust*. 2004;181:262-5.
20. Haddaway MJ, Davie MW, McCall IW, Howdle S. Effect of age and gender on the number and distribution of sites in Paget's disease of bone. *Br J Radiol* 2007;80:532-6.
21. Gennari L, Di Stefano M, Merlotti D, Giordano N, Martini G, Tamone C, et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res* 2005;20:1845-50.
22. Bandeira F, Alencar S, Caldas G, et al. Paget's disease of bone revisited-a study on 89 patients. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46(Suppl 1):S364.

23. Werner de Castro GR, Heiden GI, Zimmermann AF, Morato EF, Neves FS, et al. Paget's disease of bone: analysis of 134 cases from an island in Southern Brazil: another cluster of Paget's disease of bone in South America. *Rheumatol Int* 2012;32:627-31.
24. Cundy T, Naot D, Bava U, Musson D, Tong PC, Bolland M. Familial Paget disease and SQSTM1 mutations in New Zealand. *Calcif Tissue Int* 2011;89:258-64.
25. Ralston SH, Albagha OM. Genetic determinants of Paget's disease of bone. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1240:53-60.
26. Gallone S, Di Stefano M, Fenoglio P, Rubino E, Criasia A, Pinessi L, et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms and susceptibility to Paget's disease of bone: an association study. *Cytokine* 2011;56:560-3.
27. Albagha OM, Wani SE, Visconti MR, Alonso N, Goodman K, Brandi ML, et al. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2011;43:685-9.
28. Chung PY, Beyens G, de Freitas F, Boonen S, Geusens P, Vanhoenacker F, et al. Indications for a genetic association of a VCP polymorphism with the pathogenesis of sporadic Paget's disease of bone, but not for

- TNFSF11 (RANKL) and IL-6 polymorphisms. *Mol Genet Metab* 2011;103:287-92.
29. Chung PY, Beyens G, Boonen S, Papapoulos S, Geusens P, Karperien M, et al. The majority of the genetic risk for Paget's disease of bone is explained by genetic variants close to the CSF1, OPTN, TM7SF4, and TNFRSF11A genes. *Hum Genet* 2010;128:615-26.
 30. Cundy T, Reid IR. Paget's disease of bone. *Clin Biochem*. 2012;45:43-8.
 31. Chung PY, Van Hul W. Paget's Disease of Bone: Evidence for Complex Pathogenetic Interactions. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:619-41.
 32. Whyte MP. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006; 355:593-600.
 33. Wermers RA, Tiegs RD, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Melton LJ 3rd. Morbidity and mortality associated with Paget's disease of bone: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008;23:819-25.
 34. Seton M, Moses AM, Bode RK, Schwartz C. Paget's disease of bone: the skeletal distribution, complications and quality of life as perceived by patients. *Bone* 2011;48:281-5.
 35. Hosking D, Meunier PJ, Ringe JD, Reginster JY, Gennari C. Paget's disease of bone: diagnosis and management. *BMJ* 1996; 312:491-4

36. K. Cortis, K. Micallef, A. Mizzi. Imaging Paget's disease of bone-from head to toe. *Clinical Radiology* 2011;66:662-72.
37. Siris ES. Extensive personal experience: Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:335-8.
38. Bahk YW, Park TH, Chung SK, Chi JG. Bone pathologic correlation of multimodality imaging in Paget's disease. *J Nucl Med* 1995;36:1421-6.
39. Lavender JP, Evans IM, Arnot R, Bowring S, Doyle FH, Joplin GF, et al. A comparison of radiography and radioisotope scanning in the detection of Paget's disease and in the assessment of response to human calcitonin. *Br J Radiol* 1977;50:243-50
40. Khairi MR, Wellman HN, Robb JA, Johnston CC Jr. Paget's disease of bone (osteitis deformans): symptomatic lesions and bone scan. *Ann Intern Med* 1973;79:348-51
41. Griz L, Colares V, Bandeira F. Treatment of Paget's disease of bone: importance of the zoledronic acid. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:845-51.
42. Devogelaer JP, Bergmann P, Body JJ, Boutsen Y, Goemaere S, Kaufman JM, et al. Management of patients with Paget's disease: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2008;19:1109-17.

43. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med.* 1996;101:341-8.
44. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999;106:513-20.
45. Miller PD, Brown JP, Siris ES. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med.* 1999;106:513.
46. Merlotti D, Gennari L, Martini G. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2007;22:1510.
47. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 2004;34:747.
48. Reid IR, Miller P, Lyles K. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with

- risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:898.
49. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet*. 2008;372:155.
 50. Woitge HW, Oberwittler H, Heichel S. Short and long-term effects of ibandronate treatment on bone turnover in Paget disease of bone. *Clin Chem* 2000;46:684-90.
 51. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898-908.
 52. Reid IR. Pharmacotherapy of Paget's disease of bone. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:637-46.
 53. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan GS, Selby PL, Ralston SH. PRISM Trial Group. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2010;25:20-31.