

Doença de Paget

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia
Colégio Brasileiro de Radiologia
Sociedade Brasileira de Reumatologia*

Elaboração Final: 24 de setembro de 2004

Participantes: Griz L, Caldas G, Bandeira F,
Fernandes FM, Danowski J

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 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 DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão de artigos científicos por meio do PubMed.

GRAUS 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 o tratamento da Doença de Paget.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 6.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A Doença de Paget foi descrita pela primeira vez, em 1877, por um médico Inglês Sir James Paget¹(D). É uma doença esquelética localizada, monostótica ou poliestótica, caracterizada por um aumento da remodelação óssea, em que os principais sítios comprometidos são: vértebras, ossos longos dos membros inferiores, pélvis e crânio²(D).

As principais manifestações clínicas incluem dor óssea, fraturas, deformidades esqueléticas e artrite secundária. Na maioria dos casos, o diagnóstico da doença de Paget pode ser feito por meio da combinação dos sintomas, achados radiológicos e elevação da concentração dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea³(D). O principal método diagnóstico para doença de Paget é o radiológico, tendo como principais características as lesões osteolíticas (lesões em forma de chama de vela em ossos longos e osteoporose circunscrita no crânio); ósseos aumentados de tamanho, espessamento cortical e alterações escleróticas⁴(D). A cintilografia óssea, classicamente, demonstra hipercaptação do radiofármaco na região do osso anormal, nas três fases da doença. A cintilografia óssea, apesar de pouco específica, tem alta sensibilidade quando comparada à radiologia. Uma vez que é mais sensível a alterações na vascularização, a natureza hipervascular da doença de Paget pode ser detectada pela hipercaptação do radiofármaco até mesmo antes das alterações líticas na radiografia simples. Por este motivo, cerca de 10% a 15% das lesões detectadas à cintilografia aparecem normais à radiografia⁵(D). A cintilografia também é importante na identificação da forma poliestótica da doença⁶(C).

Numa comparação dos resultados de ambos os métodos, as cintilografias ósseas e radiografias simples são anormais em 56% a 86%, anormais apenas nas cintilografias em 2% a 23% e anormais apenas nas radiografias em 11% a 20% dos ossos acometidos por doença de Paget^{7,8}(C). O diagnóstico cintilográfico tem importância na avaliação da extensão da doença⁹(C).

É provável que a fase tardia da doença, mais quiescente, possa demonstrar captação normal pelo radiofármaco e ainda apresentar alterações na radiografia simples. É importante reconhecer este espectro de disparidade entre os achados cintilográficos e radiográficos que pode ocorrer na doença de Paget, para não haver confusão diagnóstica. As várias complicações associadas com a doença de Paget não podem tipicamente ser diferenciadas com cintilografia óssea. Caso haja suspeita clínica ou radiográfica de transformação maligna, é importante a realização da tomografia computadorizada ou da ressonância magnética. Graças a sua excelente capacidade de resolução para os diferentes tecidos, a ressonância é o método de escolha para o estadiamento de uma degeneração sarcomatosa em um osso acometido por Paget ou para guiar uma biópsia, afastando-a de áreas necróticas ou hemorrágicas.

Súbitas alterações nos marcadores bioquímicos pode ser um indicativo de uma complicação rara (1%), mas extremamente grave que é o osteosarcoma¹⁰(C).

QUAL O OBJETIVO DO TRATAMENTO?

Restaurar o metabolismo ósseo normal, alívio da dor óssea e prevenção das complicações futuras, em particular deformidade óssea, osteoartrites secundárias, fraturas e compressão das estruturas nervosas⁴(D).

QUEM DEVE SER TRATADO?

As indicações para o tratamento incluem o alívio dos sintomas causados pela doença

metabolicamente ativa, preparo para cirurgia ortopédica para reduzir sangramento, hipercalcemia por imobilização e prevenção da progressão da doença, onde futuras complicações são um risco¹¹(D).

QUAIS OS AGENTES DISPONÍVEIS PARA O TRATAMENTO?

Calcitonina do Salmão: Dose de 50 a 100 U SC/dia por um mês, seguida de três injeções por semana por vários meses, com a duração da terapia dependendo da atividade da doença e resposta do paciente⁴(D). A normalização da fosfatase alcalina é incomum e só ocorre em pacientes com pequeno aumento do *turnover* ósseo⁴(D). A supressão da atividade da doença não persiste por longo tempo após a suspensão da droga, limitando o uso deste tratamento. Anticorpos se desenvolvem em torno de 30% a 60% dos pacientes.

Bifosfonatos: Análogo do pirofosfato é um potente inibidor da reabsorção óssea, sendo usado com sucesso no tratamento da Doença de Paget, considerado como o tratamento de primeira escolha⁴(D). O primeiro bifosfonato usado foi o etidronato¹²(D). Novos bifosfonatos mais potentes têm se mostrado mais efetivos, levando a períodos de remissão mais prolongados.

Etidronato: foi usado pela primeira vez em 1971¹²(D). A dose preconizada é 5 mg/kg(dose média 400 mg/dia) por seis meses¹³(C). Em geral, pacientes com muita atividade da doença têm moderada melhora clínica e bioquímica e recidiva rápida após a descontinuação da medicação, com tendência a tornar-se resistente após repeti-

dos cursos da terapia¹⁴(B). Estudos histológicos do osso têm mostrado osteomalácia em osso pagético e não-pagético, após tratamento com 10 a 15 mg/dia, mas não com dose de 5 mg/dia.

Pamidronato: É mais potente de que o etidronato e induz à redução da remodelação óssea em 60% a 70%. É mais utilizado por via parenteral na dose de 30 a 60mg em uma única infusão em casos de pouca atividade da doença(fosfatase alcalina 2 a 3 vezes acima do valor normal máximo). Doses maiores (90 a 180 mg) podem ser usadas em moderada a importante intensidade, em infusões por três dias ou semanais⁴(D). A dose máxima utilizada em um dia é 90 mg, diluído em soro glicosado ou fisiológico durante 4 a 6 horas. Efeitos colaterais podem surgir como febre, sintomas gripais e leucopenia transitória.

Alendronato: É mais efetivo no tratamento da Doença de Paget do que o etidronato¹⁵(D). Pode ser usado na dose de 20 a 40 mg/dia por seis meses, na dose de 40 mg, houve 30% de interrupção por efeito colateral¹⁶(B). Na dose de 40 mg/dia por seis meses, leva a uma redução de 79% da fosfatase alcalina comparado com 44% de redução com etidronato e a normalização da enzima é mais freqüente nos pacientes tratados com alendronato (63,4% vs 17%) do que com o etidronato¹⁷(B).

Tiludronato: Recomendado na dose de 400 mg/dia por três meses, normaliza a fosfatase alcalina em 40% dos pacientes e é mais efetivo do que o etidronato.

Clodronato: Tem maior potência do que o etidronato e não leva a defeitos de minera-

lização⁴(D). Deve ser administrado por via intravenosa, na dose de 300 mg/dia por cinco dias¹⁸(B).

Risedronato: O efeito do risedronato na dose de 30mg/dia, por dois meses comparado aos etidronato na dose de 400 mg/dia, durante seis meses, leva à normalização da fosfatase alcalina em 73% comparado com 15% de redução com etidronato e, após 16 meses da suspensão das medicações, 53% dos pacientes com risedronato permanecem em remissão em comparação com 14% daqueles com etidronato, o risedronato foi bem tolerado¹⁹(A).

Zoledronato: É o bifosfonato mais potente e com maior potencial de remissão de que o pamidronato e tempo de infusão mais curto (15 a 20 minutos). Uma infusão venosa de 4mg é altamente efetiva em reduzir os marcadores bioquímicos da remodelação óssea.

COMO DEVE SER FEITO O ACOMPANHAMENTO?

Considera-se remissão quando se atinge níveis normais dos marcadores bioquímicos, como a fosfatase alcalina, e remissão parcial, quando há queda de mais de 50%, 3 a 6 meses após o curso de tratamento. A fosfatase alcalina deve ser dosada cada 3 a 6 meses após o curso da terapia e um novo tratamento deverá ser feito se a fosfatase alcalina estiver acima do normal ou acima do nadir prévio.

A artrose secundária e estenose de canal são duas complicações freqüentes encontradas nos ambulatórios e consultórios de reumatologia. O tratamento poderia ser realizado com medi-

das profiláticas, relacionadas à prevenção de deformidades e erros posturais que poderiam contribuir para acelerar o processo de degradação cartilaginosa.

QUANDO ESTÃO INDICADOS OS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS?

Prótese de quadril, em caso de osteoartrite grave, osteotomia tibial, para correção de uma tibia deformada, craniotomia occipital,

para decompressão da fossa posterior em pacientes com platibasia e decompressão dos nervos.

CONFLITO DE INTERESSE

Bandeira F: recebeu “grants” por pesquisa da Eli Lilly and Company (USA). Caldas G: recebeu “grants” por pesquisa da Aventis Pharma (Suíça-França). Griz L: recebeu “grants” por pesquisa da Organon Pharmaceuticals (Holanda).

REFERÊNCIAS

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones. (Osteitis deformans). Clin Orthop Relat Res 1966;49:3-16.
2. Bandeira F, Caldas G, Griz L, Macedo G, Campos R, Marinho C, et al. Characteristics of 49 Patients from a Single Institution in Recife, PE, Brazil. J Bone Miner Res 1999;14:(Suppl 1):S539.
3. Hosking D, Meunier PJ, Ringe JD, Reginster JY, Gennari C. Paget's disease of bone: diagnosis and management. BMJ 1996;312:491-4.
4. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. N Engl J Med 1997;336:558-66.
5. Siris ES. Extensive personal experience: Paget's disease of bone. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:335-8.
6. Bahk YW, Park YH, Chung SK, Chi JG. Bone pathologic correlation of multimodality imaging in Paget's disease. J Nucl Med 1995;36:1421-6.
7. 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.
8. 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.
9. Moore TE, Kathol MH, el-Khoury GY, Walker CW, Gendall PW, Whitten CG. Unusual radiological features in Paget's disease of bone. Skeletal Radiol 1994; 23:257-60.
10. Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, Enker IP. Malignant transformation in Paget disease of bone. Cancer 1992; 70:2802-8.
11. Lyles KW, Siris ES, Singer FR, Meunier PJ. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 2001;16:1379-87.
12. Smith R, Russell RG, Bishop M. Diphosphonates and Paget's disease of bone. Lancet 1971;1:945-7.
13. Altman RD, Johnston CC, Khairi MR, Wellman H, Serafini AN, Sankey RR. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). N Engl J Med 1973;289: 1379-84.
14. Siris ES, Canfield RE, Jacobs TP, Stoddart KE, Spector PJ. Clinical and biochemical effects of EHDP in Paget's disease of bone: patterns of response to initial treatment and to long-term therapy. Metab Bone Dis Relat Res 1981;3:301-8.
15. Reid IR, Siris E. Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. Int J Clin Pract Suppl 1999;101:62-6.

16. Adami S, Mian M, Gatti P, Rossini M, Zamberlan N, Bertoldo F, et al. Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 1994;15:415-7.
17. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:961-7.
18. Yates AJ, Percival RC, Gray RE, Atkins RM, Urwin GH, Hamdy NA, et al. Intravenous clodronate in the treatment and retreatment of Paget's disease of bone. *Lancet* 1985;1:1474-7.
19. 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 Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999;106:513-20.