

**GLAUCIA ITAMARO HEIDEN**

**DOENÇA DE PAGET ÓSSEA: ANÁLISE DE 134 CASOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2009**

**GLAUCIA ITAMARO HEIDEN**

**DOENÇA DE PAGET ÓSSEA: ANÁLISE DE 134 CASOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima**

**Professor Orientador: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira**

**Professor Co-orientador: Prof. Dr. Edelton Flávio Morato**

**Florianópolis**

**Universidade Federal de Santa Catarina**

**2009**

**“Aos que estiveram tão perto que hoje fazem parte de mim.”**

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Francisco e Teresinha, aos quais sou eternamente grata pelo empenho e dedicação na formação do meu caráter, pelo apoio incondicional.

À minha irmã Greice, pela presença constante e afeto insubstituível.

Ao meu namorado Fabrício, pelo amor e companheirismo em todos os momentos e inestimável ajuda prática na confecção deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira, pela ciência médica exercida com maestria e pela brilhante orientação.

Ao Prof. Dr. Edelson Flávio Morato, pela gentileza da co-orientação.

À Prof<sup>a</sup> Andréia Morales Cascaes pelo valioso auxílio nas análises estatísticas.

Aos Médicos Reumatologistas Dra Adriana Fontes Zimmermann, Dr. Fabrício de Souza Neves, Dr. Glaucio Ricardo Werner de Castro e Dra Maria Amazile Ferreira Toscano, pela notável contribuição na disponibilização de pacientes e preenchimento dos protocolos.

Aos pacientes participantes do estudo, pela disponibilidade.

Aos amigos e colegas de turma, pelos incríveis momentos que passamos juntos.

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever características epidemiológicas, clínicas, exames complementares e resposta à terapia de pacientes com Doença de Paget Óssea (DPO).

**Métodos:** Estudo observacional, transversal e retrospectivo. Foram analisados 134 prontuários médicos.

**Resultados:** A idade média ao diagnóstico foi 63,62 anos, 67,16% dos pacientes eram mulheres e 91,06% caucasianos. A média de fosfatase alcalina (FA) total foi 548 mg/dl, alterada em 70,63% dos pacientes, e de FA óssea foi 341mg/dl, alterada em 69,36%. Os pacientes apresentaram doença polióstotica em 75% dos casos, dor óssea em 77,87%, deformidade óssea em 15,92% e foram assintomáticos em 19,47%. Tiveram cintilografia óssea alterada em 98,99%, história familiar em 8,21%, surdez em 8,2%, fraturas em 3%, hidrocefalia em 2,2% e síndrome da cauda equina em 0,7%. A pelve foi afetada em 53,73%, crânio em 35,82% e vértebras em 32,83%. Todos os pacientes com FA duas ou mais vezes maior que o normal tinham apresentação polióstotica ( $p= 0,008$  para óssea e  $p= 0,045$  para total) e 71,43% dos pacientes com DPO no crânio apresentaram FA maior que 1000 mg/dl ( $p= 0,019$ ). Resposta a terapia ocorreu em 90% dos que receberam bisfosfonados oralmente e em 93,1% dos que receberam parenteralmente ( $p= 0,254$ ). Zolendronato atingiu maior resposta clínica, com 2,86% de falha versus 12,5% com Pamidronato ( $p= 0,380$ ).

**Conclusão:** Doença poliostótica associa-se com maiores níveis de FA e com lesões cranianas. Bisfosfonados são eficazes no controle da doença, especialmente os parenterais como o Zolendronato. Pela maior quantidade de descendentes europeus, sugere-se prevalência aumentada de DPO no Sul do Brasil.

## ABSTRACT

**Objective:** Describing epidemiologic and clinical features, complementary exams and responses to therapy in patients with Paget's Disease of Bone (PDB).

**Method:** An observational, descriptive and transversal study. It was analyzed 134 medical records.

**Results:** The average age was 63.62 years and 67.16% of de patients were women, 91.06% were Caucasian. The average total alkaline phosphatase (AP) was 548 mg/dl, over normal levels in 70.63%, and bone AP was 341 mg/dl, over normal levels in 69.36%. The patients had polyostotic disease in 75% of de cases, bone pain in 77.87%, bone deformities in 15.92% and they were asymptomatic in 19.47%. They had abnormal bone scintigraphy in 98.99%, family history in 8.21%, deafness in 8.2%, fractures in 3%, hydrocephalus in 2.2% and cauda equina syndrome in 0.7%. The pelvis was affected in 53.73%, skull in 35.82% and vertebrae in 32.83%. All patients with AP twice bigger or more than normal value had polyostotic disease ( $p= 0.008$  for bone and  $p= 0.045$  for total). 71.43% of de patients with skull DPO had AP over 1000 mg/dl ( $p= 0.019$ ). The response to therapy occurred in 90% of those that took the bisphosphonates orally, and in 93.1% of those that took them intravenously ( $p= 0.254$ ). Zolendronate achieved higher clinical response, with 2.86% of failure against 12.5% by Pamidronate.

**Conclusion:** Poliostotic disease is associated with higher values of AP and with skull disease. Bisphosphonates are effective in controlling the disease, especially parenteral ones like Zolendronate. Due to a higher amount of European descendants, it is suggested a higher prevalence of PDB in the South of Brazil.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|        |   |
|--------|---|
| AINES  | Antinflamatórios não Esteroidais                |
| ADP    | Trifosfato de Adenosina                         |
| CEP    | Comitê de Ética em Pesquisa                     |
| DP     | Desvio-Padrão                                   |
| DPO    | Doença de Paget Óssea                           |
| FA     | Fosfatase Alcalina                              |
| HU     | Hospital Universitário                          |
| IBGE   | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IgM    | Imunoglobulina M                                |
| ONM    | Osteonecrose de Mandíbula                       |
| OPG    | Osteoprotegerina                                |
| PE     | Pernambuco                                      |
| PTH    | Hormônio Paratireoidiano                        |
| RANK   | Receptor Ativador do Fator Nuclear Kb           |
| SQSTM1 | Proteína Sequestosoma                           |
| SUS    | Sistema Único de Saúde                          |
| TNF    | Fator de Necrose tumoral                        |
| UFSC   | Universidade Federal de Santa Catarina          |
| UI     | Unidades Internacionais                         |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E COR DOS PACIENTES COM DPO.....                            | 8  |
| TABELA 2 – IDADE E NÍVEIS DE FA NOS PACIENTES COM DPO.....                                   | 8  |
| TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DE EXAMES COMPLEMENTARES<br>DOS PACIENTES COM DPO..... | 11 |
| TABELA 4 – OSSOS ACOMETIDOS NA DPO.....  | 12 |
| TABELA 5 – TERAPIA FARMACOLÓGICA NA DPO.....   | 13 |
| TABELA 6 – RESPOSTA AO TRATAMENTO COM BISFOSFONADOS NA DPO.....                              | 14 |



## SUMÁRIO

|   |             |
|---|-------------|
| <b>FALSA FOLHA DE ROSTO.....</b>                                | <b>i</b>    |
| <b>FOLHA DE ROSTO.....</b>                                      | <b>ii</b>   |
| <b>DEDICATÓRIA.....</b>   | <b>iii</b>  |
| <b>AGRADECIMENTOS.....</b>                                      | <b>iv</b>   |
| <b>RESUMO.....</b>  | <b>v</b>    |
| <b>ABSTRACT.....</b>  | <b>vi</b>   |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>                      | <b>vii</b>  |
| <b>LISTA DE TABELAS.....</b>                                    | <b>viii</b> |
| <b>SUMÁRIO.....</b>   | <b>ix</b>   |
| <br>  |             |
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>1</b>    |
| <b>2 OBJETIVOS.....</b>   | <b>5</b>    |
| <b>2.1 Geral.....</b>   | <b>5</b>    |
| <b>2.2 Específicos.....</b>                                     | <b>5</b>    |
| <b>3 MÉTODOS.....</b>   | <b>6</b>    |
| <b>3.1 Desenho.....</b>   | <b>6</b>    |
| <b>3.2 Local.....</b>   | <b>6</b>    |
| <b>3.3 Amostra.....</b>   | <b>6</b>    |
| <b>3.4 Instrumentos.....</b>                                    | <b>6</b>    |
| <b>3.5 Definições e categorização de algumas variáveis.....</b> | <b>7</b>    |
| <b>3.6 Análise Estatística.....</b>                             | <b>7</b>    |
| <b>3.7 Aspectos Éticos.....</b>                                 | <b>7</b>    |
| <b>4 RESULTADOS.....</b>  | <b>8</b>    |
| <b>5 DISCUSSÃO.....</b>   | <b>15</b>   |
| <b>6 CONCLUSÃO.....</b>   | <b>23</b>   |
| <br>  |             |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                          | <b>24</b>   |
| <b>NORMAS ADOTADAS.....</b>                                     | <b>28</b>   |
| <b>ANEXO 1 – PROTOCOLO DE PESQUISA.....</b>                     | <b>29</b>   |
| <b>APÊNDICE 1 – FICHA DE AVALIAÇÃO.....</b>                     | <b>31</b>   |

## 1 INTRODUÇÃO

Embora evidências indiquem a existência da Doença de Paget Óssea (DPO) há longo tempo por meio de estudos arqueológicos de remanescentes de esqueletos,<sup>1-3</sup> a doença foi descrita apenas em 1876 por James Paget.<sup>1, 4</sup> Esse nasceu em janeiro de 1914 em Great Yarmouth – Reino Unido. Aos 20 anos, ingressou na faculdade de medicina em Londres, e já no segundo ano do curso fez sua primeira descoberta nas aulas de anatomia: a patogenia da triquinose.<sup>1,5</sup>

Em 1876, Paget publicou o estudo no qual descreveu uma “forma de inflamação crônica do osso” que denominou osteíte deformante.<sup>1,4,6</sup> Em 1882, publicou uma série com 7 casos e, finalmente em 1889, o epônimo Doença de Paget do Osso foi acrescentado à literatura médica.<sup>6</sup> James Paget faleceu em dezembro de 1899 e seu nome é reconhecido como epônimo em outras doenças, dentre elas a doença de Paget da mama.<sup>5,6</sup>

A DPO é uma doença óssea que surge por alteração no processo de remodelamento ósseo. O esqueleto normal adulto é submetido à constante remodelação em pequenas áreas, assim, estima-se que seja completamente remodelado a cada 2 a 4 anos.<sup>1,7</sup> A massa óssea nos vertebrados é controlada por osteoclastos - células multinucleadas derivadas da linhagem macrófago-monocítica – e por osteoblastos, de origem mesenquimal, que exercem respectivamente atividades opostas de reabsorção e formação óssea.<sup>8</sup> Os osteoclastos são as células primariamente afetadas na DPO. Nas lesões pagéticas, esses se encontram aumentados em número, em tamanho e contêm mais de 100 núcleos, enquanto um osteoclasto normal contém de 3 a 20 núcleos.<sup>1,3,9,10</sup>

Diversos fatores sistêmicos e do microambiente ósseo contribuem na regulação da atividade osteoclástica através da ligação ao receptor ativador do fator nuclear kB (RANK) presente na superfície do osteoclasto, um membro da família do receptor do fator de necrose tumoral (TNF).<sup>3, 10</sup> O ligante ativador do RANK (RANKL), citocina derivada dos osteoblastos, é o mais importante estimulador da atividade osteoclástica e a maioria dos fatores osteotróficos - vitamina D, interleucina-1, interleucina 11 e hormônio paratireoidiano (PTH) - promovem a formação óssea por induzirem sua expressão.<sup>10</sup> A proteína sequestosoma (SQSTM1), também chamada p62, é codificada pelo gene de mesmo nome localizado no cromossomo 5.<sup>3, 10, 11</sup> Uma mutação genética nessa localização foi encontrada, respectivamente, em 16% e 46% de casos esporádicos e familiares de DPO<sup>12, 13</sup> e está

relacionada à maior ativação da via de sinalização NF-Kb quando comparada a sequestosoma não mutada.<sup>10, 13</sup> Entretanto a mutação não é essencial para o desenvolvimento da doença.<sup>4</sup>

Osteoprotegerina (OPG) consiste num receptor solúvel fisiológico do RANKL e regulador negativo da sinalização dos osteoclastos mediada pelo RANK ao impedir a ligação do RANKL ao RANK. A perda da função da OPG determina o aumento da reabsorção óssea pois permite maior diferenciação e ativação dos osteoclastos pela ligação não regulada do RANKL-RANK.<sup>3, 12, 14</sup> A doença de Paget Juvenil, diferenciada da DPO do adulto pelo envolvimento difuso do esqueleto e idade de acometimento, na maioria das vezes é causada por uma deleção homozigota no gene que codifica a OPG.<sup>3, 12, 15</sup> Sabe-se, porém que a dosagem de OPG não é útil na avaliação de atividade da doença ou resposta a terapia.<sup>14</sup>

Outras patologias ósseas hereditárias associadas à alterações na via RANKL/OPG/RANK/NF-Kb são a osteólise expansiva familiar, hiperfosfatemia esquelética expansiva e a miopatia com inclusão de corpúsculos associada ao início precoce da doença de Paget e quadro de demência.<sup>3, 16</sup>

Na década de 80, com os estudos de Rebel e Mills que descreveram os achados de inclusões nucleares em osteoclastos semelhantes à nucleocapsídeos de Paramixovírus - vírus sincicial respiratório, sarampo e vírus Distemper (cinomose canina) -<sup>3, 9</sup> aventou-se a possibilidade de participação viral na etiologia da DPO. Os vírus atuariam como indutores da expressão de SQSTM1,<sup>3, 4</sup> entretanto a real contribuição dos Paramixovírus na DPO permanece controversa.<sup>10</sup>

Buxbaum e colaboradores descreveram elevações de IgM (Imunoglobulina M) em um grupo de pacientes com DPO e atribuíram a uma possível resposta imune aberrante.<sup>17</sup>

A prevalência da DPO aproxima-se de 3 a 4% em pessoas acima de 40 anos,<sup>1, 4, 7, 15</sup> e é ligeiramente maior em homens.<sup>1, 7, 8</sup> A doença é rara em orientais e pode ocorrer em afro-descendentes, contudo é muito mais comum em caucasianos com ascendência europeia, com a maior prevalência sendo encontrada na Grã-Bretanha, Austrália, América do Norte e Oeste Europeu.<sup>12, 18, 19</sup> A DPO é considerada a segunda doença mais importante do metabolismo ósseo, atrás da osteoporose<sup>7, 10, 18</sup> e acarreta elevada morbidade e redução na qualidade de vida.<sup>18, 20</sup>

Grande parte dos pacientes com DPO é assintomática,<sup>1, 4, 8, 18</sup> estima-se que apenas 10-15% deles tenham sintomas severos.<sup>12</sup> A DPO é comumente diagnosticada por meio de achados radiográficos incidentais,<sup>1, 7, 8</sup> elevações da fosfatase alcalina<sup>21</sup> ou através de queixas de dor óssea ou cefaléia, deformidades e complicações, tais como fraturas, perda auditiva, compressão nervosa, osteoartrite.<sup>1, 8, 10, 15</sup> Mais raramente degeneração maligna,<sup>8, 15</sup> débito

cardíaco aumentado, hidrocefalia, hipercalcemia e alterações visuais podem ser encontrados.<sup>1, 7, 21</sup>

A DPO pode envolver qualquer osso do corpo, porém tem predileção por alguns, como pelve, crânio, fêmur, tíbia e coluna vertebral.<sup>1, 7, 8, 15</sup> Ao acometer um osso chama-se monostótica; se dois ou mais, polioestótica.<sup>8, 12, 15</sup>

A progressão da DPO dá-se em três fases, que podem ocorrer simultaneamente em diversos locais do esqueleto. Novas lesões raramente se desenvolvem após o diagnóstico<sup>9, 12, 15</sup> e o processo pagético, em geral, não se espalha espontaneamente para ossos adjacentes,<sup>8, 15</sup> porém não há cura.<sup>8</sup> Na primeira fase, ocorre aumento focal da reabsorção óssea, com predomínio da atividade osteoclástica. Durante a fase intermediária (mista), os osteoblastos protagonizam um rápido aumento na formação óssea, que ocorre ao acaso e resulta em uma conformação óssea entrelaçada. Na fase final, evidencia-se menor formação de osso que se torna mais denso e esclerótico.<sup>1</sup> Histologicamente, os sistemas corticais de Havers são destruídos e substituídos irregularmente por osso novo, criando um aspecto de mosaico.<sup>15</sup> A medula óssea sofre mudanças durante todo o processo tornando-se fibrosada e hipervascularizada.<sup>1, 15</sup>

Alguns marcadores bioquímicos refletem a remodelação óssea aumentada.<sup>10</sup> A atividade osteoclástica de reabsorção óssea é representada pela hidroxiprolina urinária, telopeptidases séricas e deoxipiridolina ligada ao colágeno tipo I.<sup>7, 10, 22</sup> A formação óssea exacerbada (atividade osteoblástica) é constatada bioquimicamente pelas dosagens de fostatase alcalina (FA) sérica, total e óssea, osteocalcina e propeptídeo N-terminal do colágeno tipo I.<sup>7, 10, 22</sup> A FA configura o melhor marcador da remodelação óssea e reflete extensão e atividade da DPO.<sup>22, 23</sup>

A maioria dos achados patológicos da DPO são visíveis e patognomônicos<sup>15</sup> nas radiografias e tipicamente os estágios radiográficos coincidem com os histológicos.<sup>1</sup> A fase lítica inicial, com curta duração, é mais identificada no crânio com lesões focais osteolíticas (osteoporose circunscrita) e em ossos longos em forma de chama ou em “V” na transição com osso sadio.<sup>1, 7, 15</sup> Na fase intermediária, coexistem áreas de alargamento, densidade heterogênea e aspecto trabeculado grosseiro, com perda da definição no limite entre osso cortical e trabecular. Durante a fase final, mais comumente detectada em ossos da face e vértebras, a radiografia demonstra aumento uniforme da densidade óssea e preenchimento das áreas líticas.<sup>1, 15</sup>

A cintilografia óssea auxilia no estabelecimento da extensão e distribuição do acometimento do esqueleto através da identificação de áreas focais de captação aumentada,

chamadas áreas quentes, que denotam aumento da formação óssea e do fluxo sanguíneo local.<sup>1, 8, 15</sup> É útil, também, para quantificar a atividade da doença e resposta a tratamentos.<sup>15</sup> É o método mais sensível para detecção das lesões pagéticas, contudo carece de especificidade.<sup>21</sup>

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética são úteis na avaliação de medula óssea, complicações neurológicas, suspeita de malignidade, e como guia para biópsia óssea.<sup>1, 8, 15</sup>

Uma pesquisa literária mostrou que um total de 1149 casos de DP foram publicados na América Latina nos últimos 30 anos, mais da metade deles vinham da Argentina e Brasil, com predominância de ascendência caucasiana.<sup>24</sup> Segundo Griz e colaboradores, a frequência de DPO na América do Sul é baixa e a cidade de Recife – PE, devido a sua peculiar colonização miscigenada, tem a maioria dos casos de DPO no Brasil.<sup>7</sup>

Pesquisas comparativas de radiografias da pelve e marcadores bioquímicos indicam queda na incidência da DPO (nas áreas de maior prevalência) durante as últimas décadas.<sup>2, 18, 25</sup> As mesmas demonstraram ainda aumento da idade no diagnóstico, redução da proporção de acometimento poliostótico e redução dos níveis de FA sérica ao diagnóstico.<sup>2, 19, 25</sup> As mudanças no padrão da DPO sugerem contribuição ambiental na patogênese, ainda não estabelecida.<sup>19</sup>

O tratamento da DPO é direcionado à inibição da formação de osteoclastos e da reabsorção óssea ou com a indução de apoptose dos osteoclastos que se tornou possível com a introdução dos bisfosfonados.<sup>10</sup> A doença sintomática é a indicação mais comum de farmacoterapia, porém, essa também é utilizada para prevenir ou minimizar complicações em pacientes de risco.<sup>10, 26</sup>

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Traçar o perfil clínico-epidemiológico de uma amostra de pacientes com diagnóstico de Doença de Paget Óssea (DPO).

### **2.2 Específicos**

- Analisar a associação de manifestações clínicas da doença com parâmetros laboratoriais e de achados de cintilografia óssea.
- Analisar as estratégias terapêuticas empregadas e as diferenças de resposta clínica.
- Analisar os efeitos adversos das diversas terapêuticas utilizadas.

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Desenho do estudo**

Estudo de caráter observacional, transversal e de coleta retrospectiva de dados.

### **3.2 Local**

Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

### **3.3 Amostra**

Pacientes com diagnóstico de DPO na cidade de Florianópolis.

#### **3.3.1 Critérios de Inclusão**

Pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico confirmado de Doença de Paget Óssea atendidos (com registro) no HU-UFSC e em clínicas privadas de Reumatologia de Florianópolis.

#### **3.3.2 Critérios de Exclusão**

Não preenchimento dos critérios de inclusão supracitados.

### **3.4 Procedimentos**

Os dados foram adquiridos através de pesquisas de prontuários com o preenchimento do protocolo (anexo 1) previamente elaborado, o qual abordou itens apontados na literatura como de maior relevância.

Os parâmetros avaliados foram:

- Sexo;
- Idade;
- Etnia;
- Sintomas: presença ou não de dor óssea, limitação funcional e deformidade óssea visível;
- Apresentação: monostótica ou poliostótica;
- Exames: cintilografias ósseas e radiografias;
- Níveis de FA sérica - total e óssea - ao diagnóstico;
- História familiar;

- Complicações: hidrocefalia, surdez, fratura, sarcoma;
- Medicamentos utilizados: via oral (Calcitonina, Etidronato, Clodronato, Alendronato, Risendronato) e parenteral (Pamidronato, Zolendronato);
- Resposta ao tratamento;
- Efeito adverso aos medicamentos.

### **3.5 Definições e categorização de algumas variáveis**

A variável idade de diagnóstico foi aleatoriamente categorizada por meio de tercís (categorias: até 58 anos; de 59 a 67 anos e de 68 a 89 anos).

O parâmetro de normalidade dos níveis de fosfatase alcalina (FA) sérica no estudo foi de 250 mg/dl para FA total e 170mg/dl para FA óssea. Essas variáveis foram divididas nas seguintes categorias: normalidade; até 2 vezes o valor normal; de 2 a 4 vezes o valor normal; maior de 4 vezes o valor normal.

Em relação à resposta aos tratamentos, considerou-se melhora positiva o alívio da dor referido pelo paciente no seguimento e/ou normalização ou melhora de no mínimo 75% da FA sérica total.

### **3.6 Análise estatística**

Os dados foram compilados em uma planilha do *software* SPSS *for Windows* versão 15.0 e posteriormente transferidos ao *software* Stata versão 9.0 para tratamento e análises estatísticas.

Foram consideradas estatisticamente significativas as correlações com  $p \leq 0,05$  (nível de significância de 5%).

### **3.7 Aspectos éticos**

O estudo foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e aprovado sob protocolo de número 281-2008.

Os dados coletados foram registrados em protocolos individuais e os registros estão guardados e supervisionados pelo pesquisador responsável. Os mesmos serão divulgados apenas para os objetivos do estudo e sem identificação dos participantes.



## 4 RESULTADOS

O estudo incluiu 134 pacientes com diagnóstico de DPO. Noventa pacientes eram do sexo feminino configurando 67,16% da população estudada e 112 eram caucasianos (91,06%). A idade dos participantes ao diagnóstico variou entre 32 e 89 anos (Média: 63,62 anos DP: 10,51 anos). A distribuição demográfica está demonstrada nas Tabelas 1 e 2.

**Tabela 1** – Distribuição por sexo e cor dos pacientes com DPO\*

|             | n   | %     |
|-------------|-----|-------|
| <b>Sexo</b> |     |       |
| Feminino    | 90  | 67,16 |
| Masculino   | 44  | 32,84 |
| <b>Cor</b>  |     |       |
| Branca      | 112 | 91,06 |
| Negra       | 6   | 4,87  |
| Parda       | 5   | 4,07  |

\* DPO – Doença de Paget Óssea.

**Tabela 2** – Idade e níveis de FA\* nos pacientes com DPO<sup>†</sup>

|                      | Média | Mediana | Desvio-padrão | Valor mínimo | Valor máximo |
|----------------------|-------|---------|---------------|--------------|--------------|
| Idade <sup>‡</sup>   | 72,06 | 73      | 9,51          | 46           | 98           |
| Idade no diagnóstico | 63,62 | 64      | 10,51         | 32           | 89           |
| Tempo de diagnóstico | 8,91  | 8       | 6,67          | 0,5          | 37           |
| FA* total            | 548   | 323     | 690           | 27           | 5056         |
| FA* óssea            | 341   | 242     | 308           | 20           | 1436         |

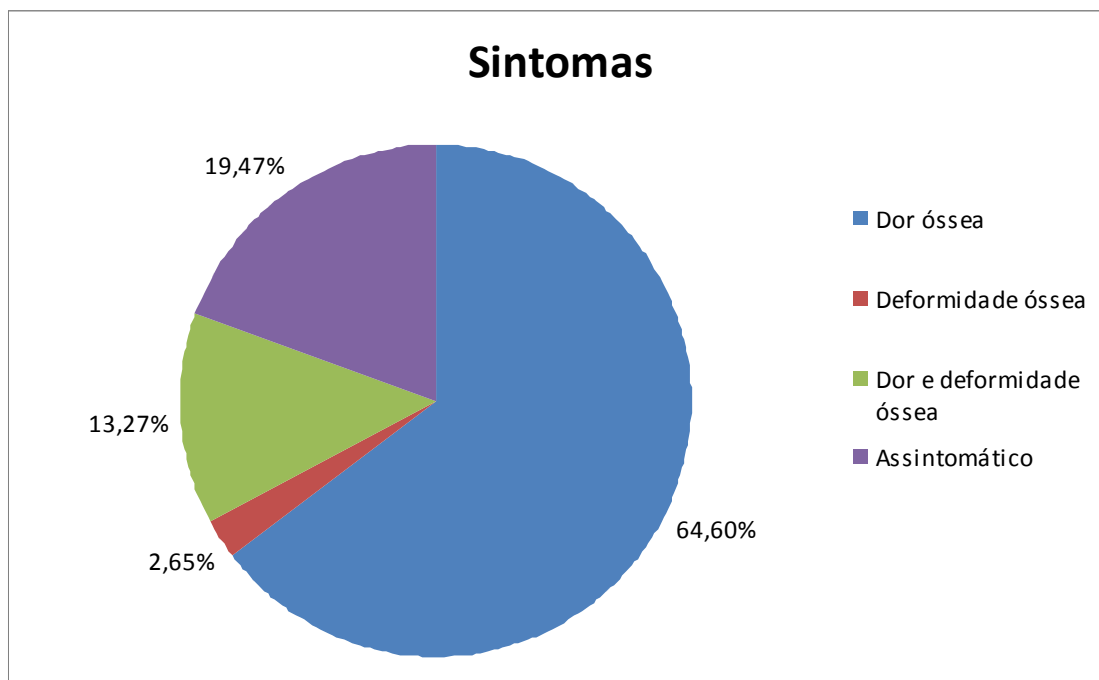
\* Fosfatase Alcalina em mg/dl.

† DPO – Doença de Paget Óssea.

‡ Idade em anos no momento da coleta dos dados (2008).

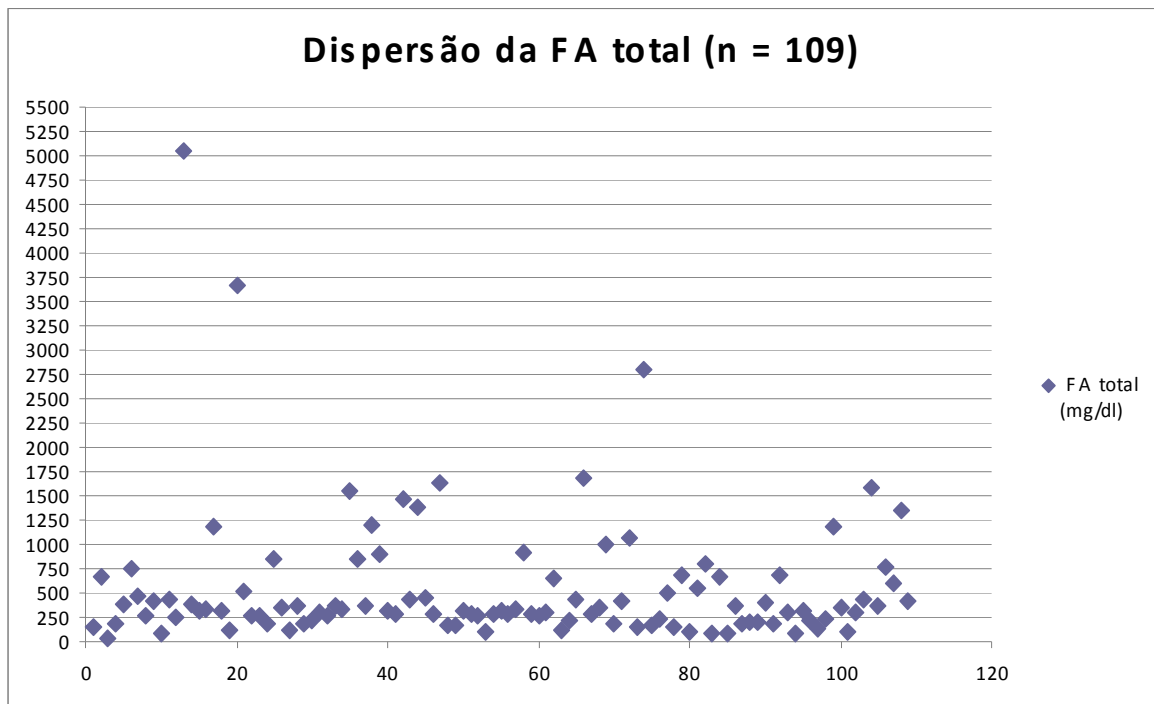
Quanto à apresentação, 75% (90 pacientes) enquadraram-se no grupo de manifestação polioestótica.

Dados em relação à dor óssea e deformidade óssea foram obtidos em 113 pacientes, desses, 88 (77,87%) apresentaram dor óssea e 18 (15,92%) deformidade óssea visível em algum momento da evolução. Ainda, 22 pacientes foram considerados assintomáticos (19,47%). Os sintomas apresentados estão demonstrados na Figura 1.

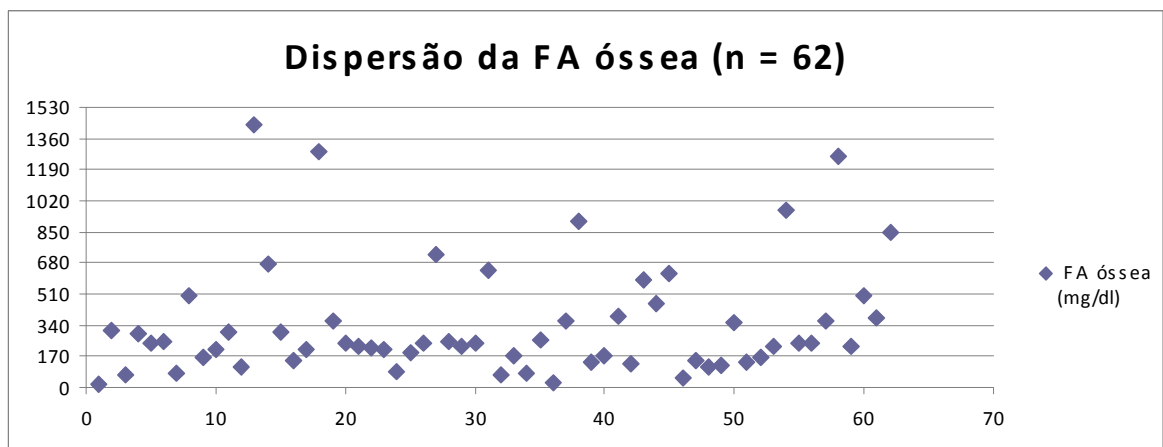


**Figura 1** – Sintomatologia apresentada por pacientes com DPO em percentual

A medida de FA sérica total variou de 27 a 5056 mg/dl (Média: 548 mg/dl), 77 pacientes (70,63%) apresentaram níveis acima da normalidade. A FA óssea sérica de 62 pacientes esteve entre 20 e 1436 mg/dl (Média: 341 mg/dl), em 43 desses (69,36%) demonstrou-se acima dos limites normais. Os valores estão dispostos na Tabela 2 e nas Figuras 1 e 2.



**Figura 2** – Diagrama de dispersão demonstrando FA total por paciente com DPO



**Figura 3** - Diagrama de dispersão demonstrando FA óssea por paciente com DPO

Noventa e nove pacientes (73,88%) foram submetidos à cintilografia óssea que mostrou alterações em 98 pacientes (98,99%).

Foram encontrados registros de história familiar positiva para DPO em 11 prontuários (8,21% dos pacientes), 10 deles com parentes em primeiro grau e um de segundo grau.

Dentre as complicações pesquisadas, encontraram-se registros em 18 pacientes. Surdez foi encontrada em 11, fraturas patológicas em 4, hidrocefalia em 3 e síndrome da cauda equina em 1 paciente. Casos de degeneração sarcomatosa ou de insuficiência cardíaca

de alto débito não foram registrados. As características clínicas e de exames complementares estão demonstradas na Tabela 3.

**Tabela 3** – Características clínicas e de exames complementares dos pacientes com DPO\*

|                                      | n   | %     |
|--------------------------------------|-----|-------|
| <b>Dor óssea</b>                     |     |       |
| Sim                                  | 88  | 77,8  |
| Não                                  | 25  | 22,2  |
| <b>Deformidade óssea</b>             |     |       |
| Sim                                  | 18  | 15,93 |
| Não                                  | 95  | 84,07 |
| <b>Apresentação</b>                  |     |       |
| Polioestótica                        | 90  | 75    |
| Monostótica                          | 30  | 25    |
| <b>FA<sup>†</sup> alterada total</b> |     |       |
| Sim                                  | 77  | 70,63 |
| Não                                  | 32  | 29,37 |
| <b>FA<sup>†</sup> alterada óssea</b> |     |       |
| Sim                                  | 43  | 69,36 |
| Não                                  | 19  | 30,64 |
| <b>Cintilografia óssea</b>           |     |       |
| Alterada                             | 98  | 73,1  |
| Normal                               | 1   | 0,7   |
| Não fez                              | 35  | 26,1  |
| <b>História Familiar</b>             |     |       |
| Sim                                  | 11  | 8,2   |
| Não                                  | 123 | 91,8  |
| <b>Complicações<sup>‡</sup></b>      |     |       |
| Não descritas                        | 116 | 86,5  |
| Surdez                               | 11  | 8,2   |
| Fratura                              | 4   | 3,0   |
| Hidrocefalia                         | 3   | 2,2   |
| Síndrome da cauda equina             | 1   | 0,7   |
| Sarcoma                              | 0   | 0     |

\* DPO – Doença de Paget Óssea.

† Fosfatase Alcalina (mg/dl).

‡ Um paciente apresentou fratura e perda auditiva.

A DPO manifestou-se mais nos ossos da pelve (72 pacientes - 53,73%). Em segundo e terceiro lugares estiveram os ossos do crânio (48 pacientes - 35,82%) e fêmures (37 pacientes - 27,61%). A coluna vertebral foi acometida em 44 pacientes (32,83%) e foi subdividida de acordo com a região.

Os demais ossos atingidos encontram-se na Tabela 4.

**Tabela 4** – Ossos acometidos na DPO\*

| Ossos                    | n  | %     |
|--------------------------|----|-------|
| Pelve <sup>†</sup>       | 72 | 53,73 |
| Crânio                   | 48 | 35,82 |
| Fêmur                    | 37 | 27,61 |
| Coluna Lombar            | 30 | 22,38 |
| Tíbia                    | 25 | 18,65 |
| Úmero                    | 15 | 11,19 |
| Coluna Torácica          | 11 | 8,20  |
| Face                     | 7  | 5,22  |
| Maxilar                  | 4  | 2,98  |
| Fíbula                   | 3  | 2,23  |
| Escápula                 | 3  | 2,23  |
| Coluna Cervical          | 3  | 2,23  |
| Calcâneo                 | 3  | 2,23  |
| Rádio                    | 2  | 1,49  |
| Ulna                     | 2  | 1,49  |
| Esterno                  | 2  | 1,49  |
| 4MC Direito <sup>‡</sup> | 1  | 0,74  |
| Pés                      | 1  | 0,74  |
| Tarso                    | 1  | 0,74  |
| Talus                    | 1  | 0,74  |
| Mandíbula                | 1  | 0,74  |
| Patela                   | 1  | 0,74  |

\* DPO – Doença de Paget Óssea.

† Sacro foi inserido nesta categoria.

‡ Quarto metacarpiano direito.

A apresentação poliostótica foi encontrada em todos os pacientes com FA óssea maior que 340mg/dl e em 93,54% dos pacientes com FA total maior que 500mg/dl. Foi constatada

em 52,63% dos pacientes com FA óssea normal e 67,86% entre os com FA total normal - com diferenças estatisticamente significativas ( $p= 0,008$  para FA óssea e  $p= 0,045$  para FA total).

Mais de 70% (71,43%) dos pacientes com FA total maior que 1000 mg/dl apresentaram acometimento dos ossos do crânio, enquanto entre os que tinham FA total normal esse ocorreu em 28,13%; achado com significância estatística ( $p= 0,019$ ).

Mais de 40% (37 participantes) das mulheres apresentou acometimento do crânio, contra 25% (11 participantes) dos homens, porém esse achado não atingiu significância estatística ( $p= 0,068$ ).

A dor óssea ocorreu em 75% daqueles com FA total maior que 1000mg/dl e em 71,43% dos pacientes com FA óssea maior que 680mg/dl. Todavia, esteve presente respectivamente em 70,37% (19 pacientes) e 56,25% (9 pacientes) dos participantes com FA total e óssea normais. Esses resultados configuram ausência de significado estatístico ( $p= 0,933$  para FA total e  $p= 0,072$  para FA óssea).

O sexo feminino apresentou dor óssea em 82,43% (61 mulheres) dos casos e o masculino em 69,23% (27 homens), sem diferença estatisticamente significativa.

A variável dor óssea não apresentou associação com tempo de diagnóstico nem com idade de diagnóstico.

Em 111 (89,52%) dos 134 pacientes encontraram-se registros de tratamento, 2 desses com Calcitonina e 109 com bisfosfonados. A Tabela 5 demonstra a distribuição dos medicamentos e vias de administração.

**Tabela 5** - Terapia farmacológica com bisfosfonados na DPO\*

| Medicamentos          | n  | %     |
|-----------------------|----|-------|
| <b>Uso oral</b>       |    |       |
| Alendronato           | 68 | 50,70 |
| Risendronato          | 16 | 11,90 |
| Etidronato            | 4  | 3,0   |
| Clodronato            | 2  | 1,50  |
| <b>Uso Parenteral</b> |    |       |
| Zolendronato          | 62 | 46,30 |
| Pamidronato           | 28 | 20,90 |

\* DPO – Doença de Paget Óssea.

Obtiveram resposta ao tratamento 90% (36 pacientes) dos que receberam somente via oral, 93,1% (27 pacientes) dos que receberam somente tratamento parenteral e os 29 pacientes que receberam ambos, com diferença estatisticamente não significativa ( $p= 0,254$ ).

Entre os medicamentos endovenosos, com respostas conhecidas em 57 dos pacientes, obteve-se ausência de resposta em 12,5% (1 paciente) do grupo que recebeu Pamidronato (total de 8 pacientes) e em 2,86% (1 paciente) dos que receberam Zolendronato (total de 35 pacientes), diferença estatisticamente não significativa ( $p= 0,380$ ).

A diferença entre as médias de FA total antes e após o uso de foi de 61,40% para tratamento endovenoso e 56,95% para tratamentos via oral.

Os dados referentes às respostas terapêuticas estão na Tabela 6.

**Tabela 6** – Resposta ao tratamento com bisfosfonados na DPO\*

| Tratamento                | Melhora                |            |            | Sem melhora |
|---------------------------|------------------------|------------|------------|-------------|
|                           | Dor                    | FA         | Dor e FA   |             |
| Oral                      | 12,5% (5) <sup>‡</sup> | 35% (14)   | 42,5% (17) | 10% (4)     |
| Parenteral                | 17,2% (5)              | 44,8% (13) | 31% (9)    | 6,9% (2)    |
| Ambos                     | 3,6% (1)               | 39,3% (11) | 57,1% (16) | 0% (0)      |
| Pamidronato <sup>†</sup>  | 12,5% (1)              | 37,5% (3)  | 37,5% (3)  | 12,5% (1)   |
| Zolendronato <sup>†</sup> | 14,3% (5)              | 45,7% (16) | 37,1% (13) | 2,9% (1)    |
| Ambos <sup>†</sup>        | 0% (0)                 | 35,7% (5)  | 64,3% (9)  | 0% (0)      |

\* DPO – Doença de Paget Óssea.

† Tratamentos parenterais.

‡ Número de pacientes.

Cinquenta e oito pacientes receberam Alendronato e 3 relataram intolerância gástrica durante esse tratamento (5,17%), em duas pacientes o desconforto foi suficiente para descontinuar o uso.

Não foram registrados casos de osteonecrose de mandíbula (ONM), fibrilação atrial ou injúria renal por bisfosfonados.

## 5 DISCUSSÃO

Este é o maior levantamento de pacientes com DPO no Brasil. Encontramos uma prevalência maior no sexo feminino, o que vai de encontro à maioria dos estudos da literatura.<sup>1, 8</sup> Na população européia, Poór e colaboradores encontraram uma taxa de 1,5 homens por mulher acometida.<sup>19</sup> Nos Estados Unidos, Gold encontrou em 1996 igual proporção entre os sexos numa amostra de 958 pacientes.<sup>27</sup> No Brasil, um estudo na cidade de Recife encontrou 1,2 mulheres por homem com DPO.<sup>7</sup> Essa discrepância pode ser explicada pela não uniformidade dos estudos no levantamento dos casos, onde a amostra abrange aqueles que já obtiveram diagnóstico ou seja, procuraram serviço de saúde por queixas ou demandas relacionadas ou não a DPO. Estudos no âmbito nacional e dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) comprovam que mulheres procuram mais os serviços de saúde, independente de idade ou presença de restrição de atividades.<sup>28, 29</sup>

Mais de 90% dos pacientes eram caucasianos no presente estudo o que está de acordo com a literatura provavelmente pela distribuição da DPO encontrada, com maior incidência em descendentes de europeus.<sup>1, 3, 12</sup> No estudo de Gold e colaboradores, 97% dos pacientes eram de cor branca.<sup>27</sup>

A média de idade ao diagnóstico foi de 63,62 anos, variando de 32 a 89 anos. Pino-Montes e colaboradores, em um estudo com 602 pacientes com DPO na Espanha, encontraram média de idade de 62 anos.<sup>30</sup> No estudo italiano de Gennari, a idade dos participantes variou de 57 a 88 anos em Siena e 60 a 94 anos de Turin.<sup>18</sup>

A apresentação poliostótica esteve presente em 75% dos pacientes, dado que concorda com a literatura prévia como os estudos de Wermers e Alvarez nos quais, respectivamente 72% e 66,5% dos pacientes tinham doença poliostótica.<sup>31, 32</sup> Doença monostótica afeta principalmente o esqueleto axial e a poliostótica aparece mais em membros inferiores.<sup>1</sup> Em adição à tendência de redução de prevalência e severidade da DPO,<sup>2, 19, 25</sup> Haddaway e colaboradores sugerem aumento da proporção de doença monostótica predominantemente entre pacientes do sexo feminino.<sup>33</sup>

Diversos autores defendem que os pacientes assintomáticos respondem por mais da metade dos casos e recebem o diagnóstico de DPO acidentalmente em muitas ocasiões.<sup>1, 4, 8</sup> A diferença entre esses e o percentual de 19,47% de assintomáticos encontrados no presente estudo pode corroborar a hipótese de subdiagnóstico da DPO, às custas da procura dos



serviços predominantemente guiada pela sintomatologia. Em outro estudo brasileiro com características semelhantes a esse, Griz encontrou 36% de assintomáticos.<sup>7</sup> Em um estudo com 236 pacientes, Wermers descreveu presença de sintomas em 58% dos pacientes.<sup>32</sup> Pino-Montes e colaboradores encontraram 79% dos pacientes sintomáticos ao diagnóstico.<sup>30</sup>

Dentre os sintomas pesquisados, dor óssea foi o mais citado e esteve presente em 77,87% dos pacientes com DPO. Por outro lado, Devogelaer descreve dor em aproximadamente 30% dos afetados.<sup>34</sup> A dor óssea apresenta-se tipicamente como contínua e profunda, de leve a moderada intensidade e tende a piorar à noite.<sup>1, 8, 35</sup> Provém, com maior frequência, indiretamente de complicações causadas pelo osso anormal, como osteoartrite e compressão nervosa.<sup>1, 21</sup> A etiologia da dor nas lesões pagéticas não é bem estabelecida, pode ser originária de distensão do periósteo conseqüente ao alargamento ósseo, além de hiperemia e microfraturas em ossos que suportam peso.<sup>21</sup>

Deformidade óssea visível foi encontrada em 15,92% dos pacientes deste estudo embora não tenha sido subdividida em alargamento do crânio, tibia em sabre entre outras, o que impede maiores comparações com a literatura. Wermers e colaboradores encontraram uma prevalência de 7,6% de deformidades por curvatura óssea.<sup>32</sup> Gold e colaboradores descreveram 31% de deformidade em curvatura de membros e 17% de alargamento do crânio referido pelo paciente.<sup>27</sup>

De maneira semelhante à neste, os ossos da pelve aparecem em primeiro lugar em frequência em alguns estudos.<sup>1, 7, 32</sup> Whitehouse considera a presença de alterações na pelve em 2/3 dos casos<sup>15</sup> e outros autores relatam a predileção da DPO pelo esqueleto axial.<sup>36</sup> Em 1932 Schmorl descreveu a DPO no sacro em 56%, coluna vertebral em 50%, fêmures em 45% e crânio em 28% dos pacientes.<sup>4</sup> No presente estudo, 68,18% (30 pacientes) do acometimento vertebral deu-se na região lombar, achado concordante com Wu e colaboradores que estimam essa porcentagem em 50%.<sup>37</sup> Geralmente múltiplas vértebras estão afetadas, porém raramente ocasionam complicações por compressão de tecidos nervosos intraespinhais.<sup>37, 38</sup>

No tocante aos níveis de FA total e óssea, ambas estiveram acima do limite de normalidade em aproximadamente 70% dos pacientes. Alvarez e colaboradores, em seu estudo com 51 pacientes, descreveram alterações de FA óssea e total em respectivamente 82% e 76% da amostra.<sup>31</sup> Estes índices de anormalidade fortalecem a validade da dosagem de FA como triagem em pacientes elegíveis ou como fator contribuinte ao diagnóstico em achados incidentais. A FA óssea é considerado o marcador mais sensível para diagnóstico já que encontra-se aumentada em 60% dos pacientes com extensão e atividade de doença limitadas e com FA total normal.<sup>22</sup>

O percentual de cintilografias ósseas alteradas (98,99%) atingindo a quase totalidade de exames registrados neste estudo corrobora a informação de que este é o método mais sensível para detecção de lesões pagéticas no esqueleto.<sup>21</sup> A cintilografia óssea é mais eficiente que as radiografias no diagnóstico de lesões recentes<sup>23</sup> e torna-se especialmente útil em casos de doença monostótica com níveis de marcadores de remodelação óssea relativamente normais.<sup>31</sup>

Este trabalho deparou-se com história familiar de DPO em 8,2% dos pacientes. De acordo com a literatura, a prevalência de parentes de primeiro grau com DPO varia de 5 a 40% e o risco aumenta de 7 a 10 vezes quando comparados às pessoas sem história familiar positiva.<sup>1, 8, 21</sup> As evidências de mutações em genes ligados a via de sinalização RANK do metabolismo ósseo em pacientes com DPO corroboram a hipótese de herança genética e familiar.

Trabalhos indicam fraturas como a complicação mais comum da DPO, essas acontecem mais em mulheres e doentes de longa data, principalmente no estágio final da DPO e em ossos longos (fêmur e tíbia).<sup>1, 21</sup> Ocorrem devido ao enfraquecimento do osso e apresentam pior cicatrização quando comparadas aos ossos normais.<sup>1, 15</sup> Em 2000, Melton e colaboradores, em estudo populacional com 236 pacientes com DPO, concluíram que esses não apresentaram maior risco global de fratura (exceto em vértebras), porém grande parte das fraturas patológicas encontradas foram atribuídas à DPO.<sup>39</sup> Fraturas foram descritas em 4 pacientes nesse estudo, dado que provavelmente fica aquém da realidade por possíveis perdas no processo de registro e coletas de dados.

A surdez é considerada a mais comum complicação neurológica e de pares cranianos na DPO,<sup>35, 36, 38</sup> é bilateral e possui etiologia provavelmente multifatorial.<sup>40, 41</sup> O componente neurosensorial (mais freqüente) ocorre por acometimento do osso temporal, já a surdez condutiva provém de alterações nos ossículos da orelha média.<sup>40, 41</sup> Wermers publicou o achado de 61% de perda auditiva e Gold de 37% entre os pacientes do seu estudo.<sup>27, 32</sup> Na Grã-Bretanha, segundo Van Staa e colaboradores, 15,9% dos pacientes apresentaram algum nível de surdez.<sup>42</sup> Neste trabalho, relatos de déficit auditivo foram encontrados em 11 pacientes (8,2%). Essa taxa encontra-se abaixo da encontrada na literatura por prováveis perdas no registro e captação das informações.

Hidrocefalia obstrutiva é uma complicação incomum da DPO e progride lentamente na maioria dos casos.<sup>36</sup> Sua etiologia resume-se em obstrução do fluxo do líquido cerebrospinal através das cisternas da fossa posterior causada por deformidades pagéticas na base do crânio.<sup>36, 41</sup> O tratamento baseia-se em desvio do líquido cerebrospinal

geralmente por derivação ventrículo peritoneal indicada em pacientes sintomáticos.<sup>36, 38</sup> Neste estudo 3 pacientes (2,2%) apresentaram hidrocefalia atribuída a DPO. Boutin submeteu 33 pacientes com DPO à ressonância nuclear magnética (RNM) e encontrou 3 casos de hidrocefalia (9,1%).<sup>43</sup> A diferença na incidência provavelmente deve-se ao fato de que os pacientes deste estudo receberam diagnóstico após apresentarem sintomas e nenhum exame de triagem foi realizada naqueles sem sintomas.

Este estudo deparou-se com um caso de síndrome da cauda equina atribuída à DPO. Essa síndrome dá-se pela compressão das raízes nervosas inferiores a L1 causando dor lombar irradiada para membros inferior, pior a deambulação e aliviada pela flexão lombar.<sup>38, 41</sup> Distúrbios esfinterianos e anestesia em sela também podem compor o quadro clínico.<sup>44</sup> No referido paciente, a vértebra com alterações pagéticas de forma e volume comprimiu as raízes nervosas resultando na sintomatologia apresentada.

Estudos prévios relatam que a incidência de tumores ósseos é bastante aumentada em pacientes com DPO, no entanto degeneração sarcomatosa ocorre em menos de 1% dos casos,<sup>1, 8, 21, 25</sup> Seitz e colaboradores encontraram 6 pacientes em 754 casos (0,8%).<sup>45</sup> O presente estudo não identificou nenhum caso de malignização de lesões pagéticas nos 134 portadores de DPO, fato que concorda com a literatura ao demonstrar o caráter raro do evento. Acredita-se que o desenvolvimento de complicações neoplásicas é maior em apresentações poliostóticas severas e resulta em prognóstico insatisfatório.<sup>1, 15, 46</sup>

A literatura aponta a descrição de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) de alto débito relacionada à DPO.<sup>1, 34, 35</sup> Os pacientes susceptíveis a essa rara complicação são os que possuem extenso acometimento do esqueleto<sup>34</sup>(mais de 20% do esqueleto)<sup>47</sup> e doença cardíaca prévia.<sup>21</sup> O mecanismo proposto remete ao metabolismo ósseo aumentado com hiperfluxo sanguíneo<sup>1</sup> através de múltiplas e minúsculas fístulas arteriovenosas presentes nas lesões pagéticas<sup>47</sup> já que se estima que ossos pagéticos recebam mais de 18% do débito cardíaco contra 5% destinado aos ossos normais.<sup>38</sup> Wermers encontrou ICC em 3% dos pacientes com DPO.<sup>32</sup> No presente estudo, nenhum caso foi registrado, provavelmente pela conhecida raridade da complicação.

Encontrou-se nesse estudo uma notável - e estatisticamente significativa - predominância de apresentação poliostótica em pacientes com níveis de FA (total e óssea) maiores que o dobro da faixa normal, confirmando a correlação entre extensão da doença e os níveis dos marcadores bioquímicos firmada na literatura.<sup>1, 8, 31, 34</sup>

Nesse estudo, o acometimento do crânio mostrou associação estatisticamente significativa com níveis elevados de FA sérica total. Esse achado é concordante com estudos<sup>22</sup>

como o de Alvarez e colaboradores que encontraram valores maiores também de outros marcadores de formação óssea em pacientes com DPO nos ossos do crânio em relação aos não afetados nesse sítio.<sup>31</sup> No referido estudo atribui-se essa tendência à maior atividade osteoblástica no crânio além de síntese aumentada de colágeno tipo II, a razão exata permanece incerta mas pode estar relacionada com diferenças anatômicas dos ossos chatos.<sup>31</sup>

Mais de 40% das mulheres e 25% dos homens apresentaram acometimento do crânio e, apesar de não estatisticamente significativo, esse achado corrobora a hipótese citada na literatura de que esse sítio é mais afetado nas mulheres com DPO, em comparação com o sexo oposto.<sup>31</sup>

A presença de dor óssea não apresentou associação com maiores níveis de FA, idade, tempo do diagnóstico ou sexo. Isso fortalece a idéia de que a dor em pacientes com DPO costuma ser originária também de outras alterações osteoarticulares (artrite secundária, por exemplo)<sup>1, 15</sup> que não lesões pagéticas, principalmente por que a faixa etária mais acometida é também alvo de outras alterações degenerativas dolorosas. Além disso, a percepção dolorosa varia amplamente entre os indivíduos o que torna a informação abstrata e talvez menos confiável.

As indicações estabelecidas na literatura de terapia antirreabsortiva variam desde a óbvia presença de sintomas como dor óssea proveniente de lesões pagéticas, fraturas ou de síndrome neurológicas associadas à DPO<sup>8, 26, 35</sup> até o envolvimento assintomático de ossos com potencial para complicações ou deformidades – ossos que suportam peso, pelve, crânio e coluna vertebral.<sup>35, 48</sup> Além disso, recomenda-se a terapia no pré-operatório de cirurgias em ossos afetados a fim de minimizar perdas sanguíneas provenientes da hipervascularização,<sup>26, 35</sup> e em casos de hipercalemia por imobilização prolongada em pacientes com doença poliostótica e FA muito elevada.<sup>26, 35</sup>

O alívio dos sintomas álgicos pode ser alcançado por meio de analgésicos e antiinflamatórios não esteroidais (AINES)<sup>8, 26</sup> e o tratamento fisioterápico complementa a terapia.<sup>8</sup> Todos os pacientes devem receber suplementação de Cálcio (1000 a 1500mg/dia) e Vitamina D (400 a 800 UI/dia) que servem de substrato para o reparo ósseo.<sup>26, 34</sup> Manejo cirúrgico é reservado para os casos com complicações osteoarticulares e compressões nervosas não responsivas ao tratamento clínico.<sup>26</sup>

A Calcitonina subcutânea foi a primeira terapia antirreabsortiva utilizada para a DPO.<sup>1</sup>

<sup>34</sup> Possui a capacidade de inibir remodelação óssea ao atuar sobre osteoclastos e osteoblastos.<sup>8</sup>

<sup>10</sup> Atualmente, o medicamento é pouco utilizado já que é inferior aos bisfosfonados em

eficácia na DPO.<sup>8, 10</sup> A remissão é possível com seu uso,<sup>1, 8, 48</sup> e ocorreu em um paciente neste estudo.

Os bisfosfonados são análogos de pirofosfato com alta afinidade por cristais de hidroxiapatita, que se ligam a esses e são incorporados preferencialmente a locais com intenso remodelamento ósseo. São subdivididos em dois grupos: a primeira geração deles, conhecida por não conter o grupamento amino, induz apoptose dos osteoclastos ao produzir análogos tóxicos de ADP.<sup>26, 35, 49</sup> São eles: Etidronato, Tiludronato e Clodronato, todos administrados oralmente. No outro grupo, os aminobisfosfonados inibem a farnesil difosfato sintase, enzima necessária em última análise a reorganização do citoesqueleto dos osteoclastos.<sup>13</sup> A saber: os orais, Alendronato e Risendronato e os parenterais; Pamidronato e Zolendronato. Os medicamentos orais, por serem hidrofílicos, têm menos de 1% da dose ingerida absorvida.<sup>49</sup>

O tratamento via oral surtiu efeito em 90% das vezes que foi utilizado e o endovenoso em 93,1%. O tratamento parenteral mostrou-se mais eficaz na redução da FA total média (redução de 61,4% versus 56,9%). Apesar de estar em concordância com literatura, a diferença de eficácia foi inferior à previamente publicada. Reid e colaboradores encontraram 96% de melhora para o Zolendronato (endovenoso) e 74,3% para o Risedronato (oral).<sup>50</sup> Aquele atingiu resposta terapêutica em média 25 dias antes, menor taxa de recorrência e maior benefício em termos qualidade de vida.<sup>50</sup> Em pesquisas anteriores, a taxa de normalização da FA variou de 15 a 73% com bisfosfonados orais e de 53 a 89% com parenterais. Ainda, o Alendronato proporcionou resposta (normalização ou redução de 60% ou mais da FA) em 78% dos pacientes enquanto o Pamidronato parenteral permitiu 80% de remissão completa.<sup>26</sup>

A alta taxa de melhora com medicamentos orais encontrada nesse estudo pode estar superestimada, um possível motivo é o fato de que um número considerável de pacientes recebeu outros medicamentos (orais e/ou parenterais) durante o tratamento referido ou próximo a ele. A provável interferência desses cursos de medicamentos é corroborada pela longa meia-vida dos bisfosfonados, estimada em 10 anos para o Alendronato,<sup>49</sup> e pelas remissões mantidas por longos períodos.<sup>13, 50</sup> Um efeito sinérgico pode ter sido responsável pelo achado de resposta em todos os pacientes submetidos a ambas as terapias.

Na comparação das terapias parenterais, apenas 2,86% dos pacientes que receberam Zolendronato não apresentaram melhora do quadro contra 12,5% de fracasso nos que receberam Pamidronato. Essa diferença, apesar de não significativa estatisticamente, é concordante com estudos prévios que sugerem que o Zolendronato é de 100 a 850 vezes mais potente que o Pamidronato.<sup>13</sup> Merlotti e colaboradores descreveram normalização da FA total

em 93% dos pacientes versus 35% no grupo que recebeu Pamidronato.<sup>51</sup> A falta de significância estatística pode dever-se a amostragem pequena de pacientes que receberam Pamidronato bem como aos efeitos cumulativos discutidos previamente.

O uso do Alendronato esteve presente em quase 50% dos tratamentos registrados, esse fato é explicado por este ser a única medicação antirreabsortiva disponível no Sistema Único de Saúde.

Aproximadamente 5% dos pacientes que receberam Alendronato queixaram-se de sintomas dispépticos associados a sua utilização, esse efeito adverso é descrito na literatura.<sup>8, 26, 52</sup> Irritação e erosão esofágica podem ocorrer em administrações orais de bisfosfonados,<sup>8, 49</sup> esses efeitos podem ser amenizados por medidas como manter-se em posição ereta por pelo menos 30 minutos após administração acompanhada de quantidade significativa de líquido.<sup>8, 26, 48, 49</sup>

Neste trabalho, nenhum paciente desenvolveu fibrilação atrial como efeito colateral da terapia com bisfosfonados o que apresenta concordância com estudos prévios<sup>26</sup> como o grande estudo populacional de Sorensen e colaboradores que demonstrou ausência de evidência na associação proposta.<sup>49</sup> A etiologia desta complicação permanece desconhecida e mais estudos são necessários pra explanação.<sup>49</sup>

Nenhum caso de osteonecrose de mandíbula (ONM) foi encontrado entre os 62 pacientes que receberam Zolendronato. Silverman negou ocorrência de ONM nos seus 176 submetidos à referida terapia.<sup>26</sup> Woo e colaboradores afirmam em sua revisão que 94% dos casos ocorrem em altas doses do medicamento utilizadas para condições oncológicas que aumentam por si só o risco de ONM,<sup>49, 53</sup> nas terapias para doenças benignas a incidência de ONM aproxima-se de 1 em 10000 a 100000 pacientes.<sup>49</sup>

Nenhum caso de Injúria Renal (IR) foi registrado após uso de bisfosfonados neste estudo, isso se iguala à ausência de IR encontrada por Hooper e colaboradores ao avaliarem terapia oral com Alendronato.<sup>52</sup> No entanto, existem relatos de nefrotoxicidade com altas doses de bisfosfonados endovenosos, geralmente associados a rapidez inapropriada na infusão.<sup>49, 52</sup> Recomenda-se o ajuste das doses de bisfosfonados com insuficiência renal prévia bem como exames de função renal antes e após as infusões.<sup>49</sup>

Dentre as limitações desse estudo, destacam-se, por tratar-se de estudo retrospectivo e de coleta em prontuários, perdas nos registros – oriundas de prontuários incompletos - que prejudicaram em certo grau as análises finais. A não disponibilização da maioria dos bisfosfonados pelo SUS contribuiu para amostra de menor tamanho nas análises da sua eficácia. A inclusão de pacientes que haviam sido submetidos a terapias antirreabsortivas

prévias na análise da eficácia dos bisfosfonados gerou fatores de confusão, porém sua exclusão foi impossibilitada por esses perfazerem parcela considerável da amostra. Ainda, no protocolo de coletas elaborado previamente, a subdivisão das deformidades ósseas revelou-se faltante.

A amostra, apesar de significativa em diversos aspectos, não consegue traduzir a dimensão do acometimento da DPO na região estudada, visto que não se objetivou um estudo populacional. No entanto, a grande proporção de descendentes europeus na população estudada leva-nos a crer que a prevalência seja maior que em outras regiões brasileiras.

## 6 CONCLUSÕES

Mediante os resultados encontrados, conclui-se que:

1. A média de idade ao diagnóstico da DPO foi de 63,62 anos, houve predomínio de mulheres (67,16%) e de pacientes caucasianos (91,06%).
2. A média de FA total encontrada foi 548mg/dl e de FA óssea 341mg/dl.
3. Houve predomínio de doença poliestótica (75%). Dor óssea foi o sintoma mais comumente relatado (77,88%) e o percentual de pacientes assintomáticos foi de 19,46%.
4. A cintilografia óssea esteve alterada na grande maioria dos casos (98,99%).
5. História familiar positiva foi relatada em 8,21% dos casos.
6. Perda auditiva ocorreu em 8,2%, fraturas em 3%, hidrocefalia em 2,2% e síndrome da cauda eqüina em 0,7% dos pacientes.
7. Os ossos da pelve, do crânio e da coluna vertebral foram os mais acometidos, nessa ordem.
8. A apresentação poliestótica apresentou associação significativa com maiores níveis de FA.
9. Níveis elevados de FA total apresentaram associação significativa com acometimento dos ossos do crânio.
10. A terapia antirreabsortiva mostrou-se eficaz com bisfosfonados, com maior frequência naqueles de uso parenteral.
11. Entre os medicamentos parenterais, o Zolendronato foi mais eficaz que o Pamidronato.
12. Intolerância gástrica por Alendronato foi o único evento adverso encontrado com o uso bisfosfonados.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaffins JA. Paget disease of bone. Radiologic technology. 2007 Sep-Oct;79(1):27-40; quiz 1-3.
2. Cundy T. Is the prevalence of Paget's disease of bone decreasing? J Bone Miner Res. 2006 Dec;21 Suppl 2:P9-13.
3. Layfield R. The molecular pathogenesis of Paget disease of bone. Expert Rev Mol Med. 2007;9(27):1-13.
4. Seton M. Paget's disease: epidemiology and pathophysiology. Curr Osteoporos Rep. 2008 Dec;6(4):125-9.
5. Coppes-Zantinga AR, Coppes MJ. Sir James Paget (1814-1889): a great academic Victorian. Journal of the American College of Surgeons. 2000 Jul;191(1):70-4.
6. Colman E. Sir James Paget: the man and the eponym. Calcified tissue international. 2002 May;70(5):430-1.
7. Griz L, Caldas G, Bandeira C, Assuncao V, Bandeira F. Paget's disease of bone. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. 2006 Aug;50(4):814-22.
8. Whyte MP. Clinical practice. Paget's disease of bone. The New England journal of medicine. 2006 Aug 10;355(6):593-600.
9. Ehrlich LA, Roodman GD. The role of immune cells and inflammatory cytokines in Paget's disease and multiple myeloma. Immunological reviews. 2005 Dec;208:252-66.
10. Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. The Journal of clinical investigation. 2005 Feb;115(2):200-8.
11. Ralston SH, Martin TJ. Advances in the molecular pharmacology and therapeutics of bone disease and International Symposium on Paget's Disease July 10-14, 2007 St. Catherine's College, Oxford, UK. Bone. 2007 Dec;41(6):1059-62.
12. Reddy SV. Etiologic factors in Paget's disease of bone. Cell Mol Life Sci. 2006 Feb;63(4):391-8.
13. Seton M, Krane SM. Use of zoledronic acid in the treatment of Paget's disease. Therapeutics and clinical risk management. 2007 Oct;3(5):913-8.
14. Ulivieri FM, Piodi LP, Marotta G, Marchelli D, Comadini C, Parravicini L, et al. Usefulness of osteoprotegerin in assessing responses to neridronate treatment in Paget's disease of bone. Orthopaed Traumatol. 2006 Dec;7:192-4.

15. Whitehouse RW, Davies AM. Paget's Disease of Bone. In: Davies AM, Johnson K, Whitehouse RW, eds. *Imaging of the hip & bony pelvis: techniques and applications*: Springer Berlin Heidelberg 2006:381-92.
16. Whyte MP. Paget's disease of bone and genetic disorders of RANKL/OPG/RANK/NF-kappaB signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006 Apr;1068:143-64.
17. Buxbaum JN, Kammerman S. Immunoglobulin abnormalities in Paget's disease of bone. *Clinical and experimental immunology*. 1984 Apr;56(1):200-4.
18. 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 Oct;20(10):1845-50.
19. Poor G, Donath J, Fornet B, Cooper C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: the prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res*. 2006 Oct;21(10):1545-9.
20. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan G, Selby P, Ralston SH. Clinical determinants of quality of life in Paget's disease of bone. *Calcified tissue international*. 2007 Jan;80(1):1-9.
21. Kelepouris N. Clinical Manifestations and diagnosis of Paget's disease of bone. 2007 Fev [acesso em 2008 Jun 15]; Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
22. Shankar S, Hosking DJ. Biochemical assessment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2006 Dec;21 Suppl 2:P22-7.
23. Avramidis A, Polyzos SA, Moraliadis E, Arsos G, Efstathiadou Z, Karakatsanis K, et al. Scintigraphic, biochemical, and clinical response to zoledronic acid treatment in patients with Paget's disease of bone. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2008;26(6):635-41.
24. 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 Apr;12(2):57-60.
25. Cooper C, Harvey NC, Dennison EM, van Staa TP. Update on the epidemiology of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2006 Dec;21 Suppl 2:P3-8.
26. Silverman SL. Paget disease of bone: therapeutic options. *J Clin Rheumatol*. 2008 Oct;14(5):299-305.
27. Gold DT, Boisture J, Shipp KM, Pieper CF, Lyles KW. Paget's disease of bone and quality of life. *J Bone Miner Res*. 1996 Dec;11(12):1897-904.
28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na Internet]. Acesso e Utilização de Serviços de Saúde. 2003 [acesso em 2009 Mai 3]; Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/saude/tab35.pdf>.
29. Travassos C, Viacava F, Pinheiro R, Brito A. [Utilization of health care services in Brazil: gender, family characteristics, and social status]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2002 May-Jun;11(5-6):365-73.

30. Pino-Montes J, Prous MJGY, Eslava AT, Piga AM, Abelló JC, Minguela JF, et al. Características de la enfermedad ósea de Paget en España. Datos del Registro Nacional de Paget. *ReumatolClin*. 2009;5(3):109-14.
31. Alvarez L, Peris P, Pons F, Guanabens N, Herranz R, Monegal A, et al. Relationship between biochemical markers of bone turnover and bone scintigraphic indices in assessment of Paget's disease activity. *Arthritis and rheumatism*. 1997 Mar;40(3):461-8.
32. 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 Jun;23(6):819-25.
33. 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. *The British journal of radiology*. 2007 Jul;80(955):532-6.
34. 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 Aug;19(8):1109-17.
35. Lyles KW. Bisphosphonates in Paget's Disease of Bone. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2007 Oct;5:165-71.
36. Moiyadi AV, Prahraj SS, Pillai VS, Chandramouli BA. Hydrocephalus in Paget's disease. *Acta neurochirurgica*. 2006 Dec;148(12):1297-300; discussion 300.
37. Wu LC, Tseng CH, Chiang YF, Tsuang YH. Monostotic Vertebral Paget's Disease of the Lumbar Spine. *J Chin Med Assoc*. 2009 Jan;72(1):52-5.
38. McCloskey EV, Kanis JA. Neurological Complications of Paget's Disease. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2002;1(2):135-43.
39. Melton LJ, 3rd, Tiegs RD, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Fracture risk among patients with Paget's disease: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2000 Nov;15(11):2123-8.
40. Pereira CU, Rosa HRS, Pereira JC, Anjos ED, Carvalho RWF. Doença de Paget do Complexo Crânio - Maxilo - Facial: Revisão Crítica da Literatura. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-fac*. 2007 Sep 19;8(2):15-24.
41. Schmidek HH. Neurologic and neurosurgical sequelae of Paget's disease of bone. *Clinical orthopaedics and related research*. 1977(127):70-7.
42. van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res*. 2002 Mar;17(3):465-71.
43. Boutin RD, Spitz DJ, Newman JS, Lenchik L, Steinbach LS. Complications in Paget disease at MR imaging. *Radiology*. 1998 Dec;209(3):641-51.

44. Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of medicine. 22 ed. Philadelphia: Elsevier 2004.
45. Seitz S, Priemel M, Zustin J, Beil FT, Semler J, Minne H, et al. Paget's disease of bone: histologic analysis of 754 patients. *J Bone Miner Res.* 2009 Jan;24(1):62-9.
46. Deyrup AT, Montag AG, Inwards CY, Xu Z, Swee RG, Krishnan Unni K. Sarcomas arising in Paget disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2007 Jun;131(6):942-6.
47. Colucci W, Haghghat A. High-output heart failure 2006 Maio [acesso em 2009 Apr 26]; Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
48. Kelepouris N. Treatment of Paget's disease of bone. 2007 Abr [acesso em 2008 Jun 15]; Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
49. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic proceedings.* 2008 Sep;83(9):1032-45.
50. 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. *The New England journal of medicine.* 2005 Sep 1;353(9):898-908.
51. Merlotti D, Gennari L, Martini G, Valleggi F, De Paola V, Avanzati A, et al. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct;22(10):1510-7.
52. Hooper M, Faustino A, Reid IR, Hosking D, Gilchrist NL, Selby P, et al. Randomized, active-controlled study of once-weekly alendronate 280 mg high dose oral buffered solution for treatment of Paget's disease. *Osteoporos Int.* 2009 Jan;20(1):141-50.
53. Woo SB, Kalmar JR. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *The Alpha omegan.* 2007;100(4):194-202.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para Trabalhos de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

## ANEXO 1 PROTOCOLO DE PESQUISA



**Universidade Federal de Santa Catarina**  
**Departamento de Clínica Médica/CCS**  
**Núcleo de Reumatologia /HU - UFSC**

### Perfil clínico-epidemiológico da doença de Paget em Florianópolis/SC

Número do registro da pesquisa [\_\_\_\_\_]

Número do questionário [\_\_\_\_\_]

Médico assistente [\_\_\_\_\_]

Data da coleta \_\_\_\_/\_\_\_\_/2008

| Identificação   |                        |                 |
|---|------------------------|-----------------|
| Nome: [_____]   | Prontuário/HU: [_____] |                 |
| Sexo: <input type="checkbox"/> Masc <input type="checkbox"/> Fem  | Idade: [_____] anos    |                 |
| Cor: <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Parda   |                        |                 |
| Ascendência: <input type="checkbox"/> Judáica <input type="checkbox"/> Germânica <input type="checkbox"/> Italiana <input type="checkbox"/> Portuguesa <input type="checkbox"/> Outra <input type="checkbox"/> Não sabe |                        |                 |
| Endereço  |                        |                 |
| Rua: [_____]  | Número: [_____]        |                 |
| Município: [_____]  | UF: [____]             |                 |
| CEP: [_____]  | Fone: [_____]          | e-mail: [_____] |

| Dados clínicos  |                                    |
|---|------------------------------------|
| Tempo dos Sintomas: [_____] anos  | Tempo de diagnóstico: [_____] anos |
| Sintomas: <input type="checkbox"/> Dor óssea <input type="checkbox"/> Limitação funcional <input type="checkbox"/> Deformidade óssea visível  |                                    |
| Apresentação: <input type="checkbox"/> Monostótica <input type="checkbox"/> Polióstótica    Ossos acometidos: [_____]   |                                    |
| Cintilografia Óssea: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterada <input type="checkbox"/> Não fez   |                                    |
| Raio X: <input type="checkbox"/> Lesões Líticas <input type="checkbox"/> Esclerose <input type="checkbox"/> Deformidade radiológica -> Qual? <input type="checkbox"/> Aumento de volume <input type="checkbox"/> Curvatura                |                                    |
| Fosfatase alcalina no diagnóstico:   Total [_____]        Óssea [_____]   |                                    |
| Fosfatase alcalina antes da última droga:   Total [_____]        Óssea [_____]  |                                    |
| História Familiar: <input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> Pai <input type="checkbox"/> Mãe <input type="checkbox"/> Irmãos <input type="checkbox"/> Tios <input type="checkbox"/> Avós <input type="checkbox"/> Filhos |                                    |

| Complicações (assinale as que ocorreram)  |
|---|
| <input type="checkbox"/> Hidrocefalia <input type="checkbox"/> Surdez <input type="checkbox"/> Sarcoma <input type="checkbox"/> Fratura |

| Tratamento  |                          |                     |  |                                 |                              |                          |
|---|--------------------------|---------------------|--|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Medicamento   | Assinale os usados       | Dose Utilizada (mg) | Ano da utilização                      | Assinale a resposta apresentada |                              |                          |
|   |                          |                     |  | Melhora da dor                  | Melhora de 75% ou mais da FA | Não houve resposta       |
| Calcitonina   | <input type="checkbox"/> | [_____]             | [_____]                                | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/> |
| Etidronato  | <input type="checkbox"/> | [_____]             | [_____]                                | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/> |
| Pamidronato   | <input type="checkbox"/> | [_____]             | [_____]                                | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/> |
| Clodronato  | <input type="checkbox"/> | [_____]             | [_____]                                | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/> |
| Alendronato   | <input type="checkbox"/> | [_____]             | [_____]                                | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/> |
| Risendronato  | <input type="checkbox"/> | [_____]             | [_____]                                | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/> |
| Zolendronato  | <input type="checkbox"/> | [_____]             | [_____]                                | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/> |
| Houve efeito adverso? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim |                          |                     | Caso afirmativo, qual (is)?<br>[_____] |                                 |                              |                          |
| Sem indicação de tratamento <input type="checkbox"/>                            |                          |                     |  |                                 |                              |                          |

| <b>Estado Atual</b>   |   |
|---|---|
| Dor óssea <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | Fosfatase alcalina alterada (mg/dl) <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim |
| Fosfatase alcalina Total [_____]                                    | Óssea [_____]   |
| Tratamento atua : [_____]   |   |
| [_____]   |   |

## APÊNDICE 1

### FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: \_\_\_\_\_

ALUNO: \_\_\_\_\_

PROFESSOR: \_\_\_\_\_

NOTA

1. FORMA.....

2. CONTEÚDO.....

3. APRESENTAÇÃO ORAL.....

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO.....

MÉDIA: \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

Assinatura: \_\_\_\_\_