

BMJ Best Practice

Doença de Paget óssea

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
Tratamento	15
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	16
Opções de tratamento	17
Novidades	20
Acompanhamento	21
Recomendações	21
Complicações	21
Prognóstico	23
Diretrizes	24
Diretrizes de diagnóstico	24
Diretrizes de tratamento	24
Referências	25
Imagens	28
Aviso legal	32

Resumo

- ◇ Distúrbio crônico da remodelação óssea localizado caracterizado pelo aumento da reabsorção, da formação e da remodelação ósseas, que podem causar grandes deformidades nos ossos longos e no crânio.
- ◇ A maioria dos pacientes é assintomática. Pacientes sintomáticos geralmente sentem dor localizada no osso ou na articulação, devido a lesão pagética, osteoartrite secundária, deformidade ou fratura patológica.
- ◇ Os sintomas neurológicos decorrentes do supercrescimento ósseo com consequente pinçamento de nervos podem incluir perda auditiva, dor facial crônica, hidrocefalia, encarceramento de nervos periféricos e estenose da coluna vertebral. Muito raramente, pode ocorrer insuficiência cardíaca de alto débito causada pelo alto fluxo sanguíneo para os locais com ossos metabolicamente ativos.
- ◇ O diagnóstico é incidental na maioria dos pacientes, com um nível elevado de fosfatase alcalina sérica que levanta suspeita da doença. As radiografias têm uma aparência clássica. A biópsia óssea é o único exame diagnóstico confirmatório, mas raramente é indicada.
- ◇ Se for indicado tratamento, os bifosfonatos são a terapia de primeira linha para retardar a atividade osteoclástica excessiva. A terapia adjuvante inclui fisioterapia, órteses, acessórios para andar e próteses auditivas. Analgésicos são indicados para dor e sintomas inflamatórios.

Definição

Um distúrbio ósseo crônico caracterizado por áreas focais de aumento na remodelação óssea, resultando no supercrescimento do osso mal-organizado. Esse processo desequilibrado pode causar deformidades ósseas, biomecânica alterada das articulações, compressões dos nervos e fraturas patológicas.

Epidemiologia

É a segunda doença crônica de remodelação óssea mais comum após a osteoporose. A maioria dos casos é esporádica, mas entre 5% e 40% dos pacientes relatam ter um parente de primeiro grau com doença de Paget óssea.[3] [4] [5] A incidência está diminuindo nos EUA e no Reino Unido. A prevalência no Reino Unido é de aproximadamente 2.5% entre homens e de 1.6% entre mulheres com 55 anos ou mais. As taxas de prevalência ajustadas à idade apresentaram declínio acentuado entre 1974 e 1994.[6] A prevalência parece semelhante em toda a Europa.[7] Nos EUA, agora considera-se que ela afete aproximadamente 3.5% das pessoas com mais de 45 anos.[8] [9] A idade média de início é 55 anos, com distribuição igual entre homens e mulheres (ainda que haja uma pequena predominância em homens na faixa etária de 45 a 74 anos).[9] A prevalência é igual em pessoas brancas e negras.[9]

A doença de Paget pode ser monostótica (25%), envolvendo somente um osso (mais frequentemente o fêmur) ou poliestótica (75%), envolvendo mais de um osso (geralmente o fêmur, a pelve, o crânio ou a tíbia).[1] [2] A doença de Paget pode comprometer qualquer osso, mas afeta com mais frequência o fêmur e a pelve (75% dos pacientes) e o crânio (37% dos pacientes).[10] [11]

Etiologia

A etiologia é desconhecida no momento; no entanto, vários fatores etiológicos foram sugeridos.

- **Genética:** agrupamento familiar sugere que a doença de Paget possa ter um padrão de herança autossômica dominante com penetrância variável.[3] [12] O risco relativo de desenvolver a doença é de até 7 em parentes de primeiro grau de pessoas diagnosticadas com doença de Paget.[13] Mutações em um gene chamado sequestosome 1 (SQSTM1) foi encontrada em até 50% dos casos de doença de Paget familiar e em alguns casos esporádicos de doença de Paget.[14] A doença de Paget familiar é geneticamente heterogênea e vários loci adicionais foram associados ao desenvolvimento da doença de Paget (ou seja, CSF1, TNFRSF11A [RANK], OPTN e VCP).[15]
- **Infecção:** paramixovírus, como o vírus do sarampo, o vírus sincicial respiratório e o vírus da cinomose canina, foram implicados na etiologia da doença.[16] [17] [18] [19] A microscopia eletrônica mostrou estruturas semelhantes a vírus que se parecem com o paramixovírus nos osteoclastos pagéticos. A superexpressão da proteína de nucleocapsídeo do vírus do sarampo em camundongos que hospedam uma mutação SQSTM1 causa um fenótipo significativo de doença de Paget.[20] No entanto, estudos mais recentes não conseguiram confirmar a presença de paramixovírus em biópsias de osso ou em outros tecidos de pacientes com doença de Paget.[21]
- **Ambiental:** devido às variações regionais e ao declínio da prevalência da doença ao longo das últimas décadas, a hipótese é que fatores ambientais contribuem para a patogênese. Especulou-se que altos níveis de arsênio[22] ou contato com gado ou cães e outros animais de estimação possam ser fatores.[23] No entanto, outros estudos não conseguiram encontrar tal associação,[24] e nenhum fator ambiental foi consistentemente associado à doença de Paget.

Fisiopatologia

A principal característica da doença de Paget são áreas localizadas de hiperatividade metabólica no osso. Acredita-se que a anormalidade primária esteja nos osteoclastos, que são anormalmente grandes com excesso de núcleos. Os osteoclastos pagéticos são responsáveis pelo aumento da reabsorção óssea, causando grandes depressões ou cavidades de reabsorção.[25] A formação óssea está ligada à reabsorção e, para compensar o aumento da reabsorção, a atividade osteoblástica é aumentada drasticamente nas lesões pagéticas. A atividade osteoblástica é tão rápida que o osso recém-formado não é organizado e permanece irregular e grosseiramente trabeculado. O osso trabeculado recém-formado é menos resistente e mais elástico que o osso lamelar típico, sendo assim, propenso a deformidades e microfraturas, especialmente, nos membros que sustentam o peso. Há um alto grau de vascularidade no osso pagetoide e acredita-se que, junto com as microfraturas, essa possa ser a causa de dor em pacientes com doença de Paget subjacente do osso.[26]

A doença de Paget evolui em três fases distintas:

1. Um aumento inicial rápido da atividade osteoclástica multinuclear causando reabsorção óssea
2. Uma fase mista da atividade osteoclástica e osteoblástica, com níveis elevados de remodelação óssea ocasionando deposição de osso estruturalmente anormal
3. Uma fase esclerótica crônica final, durante a qual a formação óssea supera a reabsorção óssea.

O processo contínuo de atividade excessiva e anormal de formação óssea e criação de microfraturas resulta em deformidades, com alteração resultante no meio biomecânico das articulações adjacentes. Essa última, combinada com idade avançada, predispõe esses pacientes à artrite.[27] No crânio e na coluna vertebral, as alterações resultantes causam uma inflamação inespecífica crônica e, ocasionalmente, estreitamento dos vários forames, resultando no pinçamento dos nervos cranianos e espinhal. Raramente observa-se mielite isquêmica; a hipótese é que isso ocorra devido às altas demandas metabólica e vascular do osso pagetoide, que sequestra suprimento de sangue da medula espinhal e das raízes nervosas próximas.[28]

Classificação

Grau de comprometimento ósseo

- Monostótico: compromete somente um osso (o fêmur é o local mais comum) e ocorre em 25% dos pacientes.[1] [2]
- Polióstótico: compromete mais de um osso (geralmente o fêmur, a pelve, o crânio ou a tíbia) e ocorre em 75% dos pacientes.[1] [2]
- É uma classificação comumente usada.

Gravidade dos sintomas

- Assintomático: a maioria das pessoas com doença de Paget é assintomática.
- Sintomático: a gravidade dos sintomas pode variar de desconforto ósseo mínimo a dor intensa devido a fraturas patológicas e pode incluir outras complicações (por exemplo, osteoartrite secundária, estenose da coluna vertebral, surdez ou outras síndromes de compressão de nervos; raramente, insuficiência cardíaca de alto débito).

Prevenção primária

Nenhuma estratégia de prevenção primária foi identificada.

Rastreamento

Devido à baixa prevalência e redução na incidência, nenhum método de rastreamento é proposto.^{[8] [9]}

Prevenção secundária

Medidas preventivas, como evitar atividades de alto impacto, são recomendadas para reduzir o risco de fraturas patológicas.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 55 anos de idade se queixa de dor persistente nas pernas. Ele é diagnosticado inicialmente com fibromialgia. No entanto, os exames de sangue revelam fosfatase alcalina sérica elevada. A radiografia subsequente da tíbia e fíbula mostra defeitos no osso cortical e canceloso, com algum grau de arqueamento da tíbia, levando a uma revisão do diagnóstico para doença de Paget.

Caso clínico #2

Uma mulher na terceira idade apresenta dor crônica no quadril direito e na coxa anterior, com temperatura elevada no local. Ultimamente, ela tem usado uma bengala. Nos últimos 6 meses, seus familiares observaram uma perda auditiva progressiva do lado esquerdo, assim como outras alterações faciais - principalmente aumento da mandíbula.

Outras apresentações

A doença de Paget é assintomática na maioria dos pacientes e é geralmente diagnosticada por achados incidentais na radiografia ou pela fosfatase alcalina sérica elevada.

Raramente, a doença de Paget está associada ao desenvolvimento de osteossarcoma, um tumor maligno do osso. Quando há um início súbito ou agravamento da dor crônica, deve-se considerar osteossarcoma.

A doença de Paget afetando os ossos faciais pode se manifestar com dentes frouxos e dor facial crônica associada. Pode ocorrer distúrbio na mastigação. Osteoporose, que tem em comum a mesma faixa etária da população, pode ocorrer concomitantemente. A doença de Paget só é raramente encontrada nas mãos ou pés.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A maioria dos pacientes com doença de Paget é assintomática. Muitas vezes, os pacientes que apresentam sintomas são inicialmente diagnosticados de forma incorreta com outros distúrbios musculoesqueléticos. O diagnóstico é comumente incidental no exame de imagem quando o paciente está sendo investigado para outros diagnósticos (por exemplo, para investigar doença renal), e só é esclarecido com resultados dos exames laboratoriais ou da radiografia.

Achados clínicos

Os pacientes são geralmente assintomáticos, mas podem apresentar dor intensa nos ossos longos e, raramente, em áreas faciais. A dor pode ser secundária a fraturas patológicas que ocorrem como resultado da fraqueza dos ossos afetados, mais comumente no osso femoral/do quadril ou tíbia. A patologia subjacente pode exibir deformidades macroscópicas dos ossos longos (por exemplo, arqueamento), assim como dos ossos chatos, principalmente do crânio. Isso pode se manifestar como bossa frontal visível ou prognatismo. Afrouxamento dos dentes ou distúrbios da mastigação podem

ocorrer quando os ossos faciais são afetados. O aumento da temperatura local pode ocorrer devido ao aumento da atividade metabólica.

Os pacientes podem apresentar perda auditiva decorrente do comprometimento do osso petroso temporal.

Estenose da coluna vertebral é uma complicação comum nesses pacientes devido ao estreitamento do canal vertebral ou de um mecanismo de sequestro de suprimento de sangue. Ela pode se manifestar com parestesias e fraqueza muscular.[27] [28]

[Fig-1]

Exames de imagem iniciais

Radiografia simples

- O exame de radiografia é essencial para a avaliação da doença de Paget. Radiografias são realizadas em todos os pacientes no estágio inicial da avaliação.[29] As radiografias do osso pagetoide têm uma aparência clássica.
- Os estágios radiográficos da doença são paralelos aos estágios histológicos. Quando a atividade osteoclástica está presente durante o primeiro estágio da doença, alterações líticas podem ser observadas nas radiografias simples. Isso é mais comumente observado no crânio, e foi descrito como osteoporose circunscrita no crânio. Nos ossos longos, essa fase pode ser observada como uma lesão lítica avançada em forma de V, que pode ser descrita como uma extremidade em chama ou como tendo a aparência de uma folha de grama.[30]
- O segundo estágio não tem nenhum achado radiográfico específico, mas fraturas ocasionais podem estar presentes decorrentes do rompimento da arquitetura normal, pois o osso pagetoide é estruturalmente inferior ao osso normal. Esse osso novo é pressionado sob forças de sustentação de peso e de tensão muscular, causando deformidade.
- No estágio posterior, o quadro esclerótico predomina sobre o osteolítico. Todos os três estágios podem estar presentes no mesmo paciente e no mesmo osso ao mesmo tempo. Forma-se um novo osso compensatório, sendo observadas trabéculas características mais espessas e grossas nas radiografias correspondendo histologicamente ao padrão de mosaico do osso lamelar mal organizado.[27]

Cintilografias ósseas

- São inespecíficas. Cintilografias com tecnécio (difosfonato de tecnécio) são mais comumente usadas como ferramenta de rastreamento para identificar áreas assintomáticas adicionais de osso afetado durante a avaliação dos pacientes com possível doença de Paget diagnosticada por radiografias simples.
- Mostram áreas de captação densa no osso pagetoide por causa da alta atividade metabólica subjacente causando uma captação elevada do radioisótopo usado. Elas podem identificar todas as áreas envolvidas e, muitas vezes, encontrar regiões assintomáticas. No entanto, no primeiro estágio osteolítico, as cintilografias ósseas podem ser negativas devido à baixa captação do isótopo.[30]
- Não são recomendadas cintilografias seriadas com difosfonato de tecnécio, exceto para monitorar a resposta ao tratamento que reduza a captação de radionuclídeos nas lesões pagéticas.[29] [31]

[Fig-2]

[Fig-3]

Exames laboratoriais

Todos os exames a seguir são realizados quando um paciente está sob suspeita de doença de Paget.

- A fosfatase alcalina sérica total é o marcador primário de formação óssea e é um indicador de atividade osteoblástica. Geralmente, a fosfatase alcalina sérica está elevada, embora os pacientes com doença de Paget possam apresentar fosfatase alcalina normal (15%).^[32] No entanto, um estudo encontrou níveis normais de fosfatase alcalina em até 86% dos pacientes.^[33] Quando elevada, a fosfatase alcalina sérica pode ser acompanhada para monitorar a resposta ao tratamento.^[29]
- A fosfatase alcalina ósseo-específica é um exame de sangue mais sensível para o diagnóstico e também pode ser usada como um indicador de resposta ao tratamento, mas a disponibilidade pode ser limitada.^[34]
- O peptídeo N-terminal do procolágeno sérico 1 (P1NP, o propeptídeo amino-terminal do colágeno do tipo 1) é uma medida específica de formação óssea que se correlaciona bem com a atividade na cintilografia óssea,^[29] mas a disponibilidade pode ser limitada e/ou ter custo proibitivo. O P1NP pode ser particularmente útil em pacientes com doença monostótica ou limitada que possam apresentar fosfatase alcalina sérica normal. O P1NP também pode ser usado como indicador de resposta ao tratamento.
- O propeptídeo C-terminal sérico do colágeno do tipo 1 (CTX), uma medida da atividade de reabsorção óssea, pode estar elevado na doença de Paget não tratada. O CTX sérico pode ser usado para monitorar a resposta ao tratamento, uma vez que ele diminui rapidamente em resposta à terapia com bifosfonato.^[29]
- A 25-hidroxivitamina D sérica é medida para descartar osteomalácia como causa alternativa de fosfatase alcalina elevada. A 25-hidroxivitamina D sérica é normal na doença de Paget.
- Outros testes da função hepática devem ser verificados para avaliar se a doença hepática está causando o aumento da fosfatase alcalina.
- Recomenda-se realizar medições de cálcio sérico. A hipercalcemia em pacientes com doença de Paget deve ser investigada como em qualquer outro paciente, mas é extremamente rara. A hipercalcemia pode ocorrer devido à doença de Paget, principalmente após repouso no leito por período prolongado.

Exames de imagem adicionais

Tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) são usadas principalmente para avaliar manifestações atípicas.^[27] ^[30] Quando as pessoas apresentam comprometimento neurológico, o exame de imagem determina se os sintomas neurológicos estão relacionados às alterações metabólicas e físicas no osso pagetoide.^[35] O exame de imagem também é usado para investigar possíveis transformações malignas. O osso pagetoide aparece expandido e desorganizado em estudos transversais, como na TC e RNM.

Biópsia do osso

O teste mais sensível e específico para o diagnóstico é a biópsia do osso, mas é raramente necessária. Em ossos longos que sustentam peso, como o fêmur, a biópsia diagnóstica deve ser evitada devido ao

risco de fratura em um osso que já está comprometido.[36] A biópsia será indicada se o diagnóstico ainda for duvidoso após todas as investigações iniciais.

Fatores de risco

Fortes

história familiar de doença de Paget

- O agrupamento familiar sugere que a doença de Paget possa ter um padrão de herança autossômica dominante com penetrância variável.[3] [12]
- O risco relativo de desenvolver a doença é de até 7 em parentes de primeiro grau de pessoas diagnosticadas com doença de Paget.[13]
- Mutação em um gene chamado sequestosome 1 (no braço longo do cromossomo 5) foi encontrada em famílias estudadas com doença de Paget, ainda que tenha sido encontrada em casos esporádicos não familiares de doença de Paget.[14]
- Diferentes variações nos loci de vários genes (ou seja, CSF1, TNFRSF11A e OPTN) foram altamente associadas ao desenvolvimento da doença de Paget em sujeitos não portadores da mutação do sequestosome 1.[15]
- Dois outros genes, RANK e VCP, apresentaram pouca ligação com a doença de Paget.

idade >50 anos

- A idade média de início é 55 anos.[9]

Fracos

sexo masculino (faixa etária dos 45 a 74 anos)

- Ainda que haja uma distribuição igual entre homens e mulheres em outros grupos, há uma pequena predominância em homens na faixa etária de 45 a 74 anos.[9]

infecção

- Paramixovírus, como o vírus do sarampo, o vírus sincicial respiratório e o vírus da cinomose canina, foram implicados na etiologia da doença de Paget.[16] [17] [18]
- A microscopia eletrônica mostrou estruturas semelhantes a vírus que se parecem com o paramyxovírus nos núcleos dos osteoclastos e no citoplasma das células afetadas pela doença de Paget. No entanto, estudos mais recentes não conseguiram confirmar a presença de anticorpos específicos para vírus em pacientes com doença de Paget.[21]

fatores ambientais

- Especulou-se que altos níveis de arsênico podem ser um fator na etiologia da doença de Paget.[22]
- Outro estudo mostrou uma associação entre doença de Paget e contato com gado e com cães e outros animais domésticos.[23] No entanto, outros estudos não encontraram essa associação.[24]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

história familiar de doença de Paget (comum)

- Uma história familiar positiva está fortemente associada à doença.
- O risco relativo de desenvolver a doença é de até 7 em parentes de primeiro grau de pessoas diagnosticadas com doença de Paget.[13]

assintomático (comum)

- Assintomática na maioria dos pacientes.
- A doença pode ser identificada incidentalmente por características radiológicas ou pelos resultados do teste da função hepática.

Outros fatores de diagnóstico

comprometimento do fêmur, da pelve e/ou do crânio (comum)

- A doença de Paget compromete todos os ossos, mas 75% dos pacientes apresentam doenças que afetam o fêmur e/ou a pelve:[10]
- 37% das pessoas apresentam doença que afeta o crânio.[11]

dor no osso longo ou dorsalgia (comum)

- A dor ocorre geralmente quando acontecem microfraturas.
- Também apresenta estenose da coluna vertebral decorrente do estreitamento do canal vertebral ou do mecanismo de sequestro de fornecimento de sangue.[27] [28]

fratura patológica (comum)

- Ocorre no osso pagetoide enfraquecido.
- Pode apresentar dor.

deformidades ósseas (por exemplo, bossa frontal, prognatismo, arqueamento ósseo) (comum)

- Bossa frontal (os pacientes afetados podem observar que tiveram que aumentar o tamanho dos acessórios usados na cabeça).
- Prognatismo (os pacientes afetados observam aumento progressivo da mandíbula).

temperatura local elevada (comum)

- Muito comum devido à atividade metabólica elevada.

perda auditiva (comum)

- Comum no comprometimento do crânio, afetando o oitavo nervo craniano. Acompanhada por dor facial.

dor facial (incomum)

- Não é muito comum, mas pode ocorrer no comprometimento do crânio, afetando o 5º nervo craniano.

dentes frouxos ou distúrbio da mastigação (incomum)

- Podem ocorrer quando os ossos faciais são afetados.

deterioração da acuidade visual (incomum)

- Muito rara no comprometimento do crânio, afetando o 2º nervo craniano.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografia simples <ul style="list-style-type: none"> As radiografias do osso pagetoide afetado têm uma aparência clássica. [Fig-2] [Fig-3] A pelve, os ossos longos e o crânio são os locais mais comuns de osso anormal. Fraturas completas são incomuns, a menos que haja um leve trauma em um osso já comprometido. As radiografias são usadas para avaliação inicial e para acompanhamento.[29] 	estágio inicial: principalmente alterações líticas, observadas comumente no crânio; lesão lítica em forma de V avançando nos ossos longos; fraturas ocasionais, na maior parte, incompletas; estágio avançado: o quadro esclerótico predomina sobre o osteolítico
cintilografia óssea <ul style="list-style-type: none"> As cintilografias ósseas são inespecíficas. Cintilografias com tecnécio (difosfonato de tecnécio) são mais comumente usadas como ferramenta de rastreamento para identificar áreas assintomáticas adicionais de osso afetado durante a avaliação dos pacientes com possível doença de Paget diagnosticada por radiografias simples. No entanto, no primeiro estágio osteolítico, as cintilografias ósseas podem ser negativas devido à baixa captação do isótopo.[30] Não são recomendadas cintilografias seriadas com difosfonato de tecnécio, exceto para monitorar a resposta ao tratamento que reduza a captação de radionuclídeos nas lesões pagéticas.[29] [31] 	áreas de captação densa no osso pagetoide; podem identificar todas as áreas envolvidas e com frequência encontrar regiões assintomáticas
fosfatase alcalina sérica total <ul style="list-style-type: none"> De 85% a 100% dos pacientes apresentam níveis elevados (podem ser normais em 15%).[32] Outros estudos observaram que é normal em até 86% dos pacientes.[33] 	pode estar elevada ou normal
fosfatase alcalina ósseo-específica <ul style="list-style-type: none"> É um exame de sangue mais sensível para o diagnóstico e também pode ser usado como um indicador de resposta ao tratamento.[34] 	>40 unidades internacionais/L
cálcio sérico <ul style="list-style-type: none"> Geralmente normal, mas raramente, hipercalcemia (>2.75 mmol/L [11 mg/decilitro]) pode ser encontrada em pacientes com doença de Paget, principalmente após repouso prolongado no leito. Mais comumente, a hipercalcemia está associada ao hiperparatireoidismo primário. 	normal (2.20-2.57 mmol/L [8.8-10.3 mg/decilitro])
peptídeo N-terminal do procolágeno sérico 1 (P1NP) <ul style="list-style-type: none"> Usado como um marcador da formação óssea, bem como um indicador de resposta ao tratamento. 	inicialmente elevado; o tratamento pode normalizar os valores
propeptídeo C-terminal sérico do colágeno do tipo1 (CTX) <ul style="list-style-type: none"> Usado como um marcador de reabsorção óssea, bem como um indicador de resposta ao tratamento. 	inicialmente elevado; o tratamento pode normalizar os valores

Exame	Resultado
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Para monitorar se a doença hepática está causando o aumento da fosfatase alcalina. 	normal
25-hidroxivitamina D sérica <ul style="list-style-type: none"> Usada para diferenciar doença de Paget da displasia fibrosa ou osteomalácia. Espera-se que o resultado seja normal em pessoas com doença de Paget, mesmo que a fosfatase alcalina seja elevada. Pacientes com displasia fibrosa ou osteomalácia podem apresentar níveis baixos de 25-hidroxivitamina D, assim como níveis elevados de fosfatase alcalina sérica total. 	normal

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) <ul style="list-style-type: none"> Usadas principalmente para avaliar manifestações atípicas, comprometimento neurológico e possível transformação maligna.^[27]^[30] 	O osso pagetoide aparece expandido e desorganizado em estudos transversais
biópsia dos ossos <ul style="list-style-type: none"> O teste mais sensível e específico para o diagnóstico. Em ossos longos que sustentam peso, como o fêmur, a biópsia diagnóstica deve ser evitada devido ao risco de fratura em um osso que já está comprometido.^[36] 	presença de osteoclastos com núcleos múltiplos; canalículos amplos com matriz desorganizada no osso; um padrão de mosaico de osso lamelar mal-organizado

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Osteomalácia	<ul style="list-style-type: none"> Não há sinais ou sintomas diferenciadores. 	<ul style="list-style-type: none"> Pode apresentar níveis baixos de 25-hidroxivitamina D, assim como níveis elevados de fosfatase alcalina sérica total. Espera-se que a 25-hidroxivitamina D sérica seja normal em pessoas com doença de Paget, mesmo que a fosfatase alcalina seja elevada.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Displasia fibrosa	<ul style="list-style-type: none"> Não há sinais ou sintomas diferenciadores. 	<ul style="list-style-type: none"> Pode apresentar níveis elevados de 25-hidroxivitamina D, assim como níveis elevados de fosfatase alcalina sérica total. Espera-se que a 25-hidroxivitamina D sérica seja normal em pessoas com doença de Paget, mesmo que a fosfatase alcalina seja elevada.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento tem como objetivo retardar a atividade osteoclástica excessiva, que diminui a renovação óssea, permitindo a normalização da formação óssea. O tratamento é indicado para pacientes sintomáticos (por exemplo, aqueles com dor óssea, surdez) e pacientes com risco de complicações. Isso inclui aqueles com doença ativa na área do esqueleto considerada de alto risco para complicações (por exemplo, os ossos faciais, o crânio, adjacentes a uma articulação) e aqueles nos quais se planeja realizar cirurgia em um osso pagético, por exemplo, osteotomia corretiva para arqueamento da tíbia ou substituição total da articulação para osteoartrite.

O foco do tratamento é reduzir a atividade metabólica para valores próximos aos normais; assim, o tratamento subsequente se baseará na redução ou no controle dos sintomas e marcadores séricos inespecíficos (por exemplo, fosfatase alcalina ou outros marcadores da renovação óssea). Esses marcadores são monitorados após 6 meses de tratamento e, subsequentemente, a cada 6 a 12 meses ou até os sintomas retornarem. Em um ensaio clínico, o tratamento baseado em marcadores de atividade não foi superior ao tratamento direcionado aos sintomas, e não está claro se a repetição do tratamento com base somente em marcadores elevados da renovação óssea sérica é necessária.[37]

Pacientes assintomáticos, nos quais a doença de Paget foi diagnosticada como um achado incidental e que apresentam baixo risco de complicações, podem ser observados.

Bifosfonatos ou calcitonina

Para retardar a atividade osteoclástica excessiva, bifosfonatos ou calcitonina são usados em pacientes com sintomas decorrentes da doença de Paget. Esses medicamentos também podem ser usados em pessoas sem dor, mas com doença ativa em uma área do esqueleto considerada de alto risco para o desenvolvimento de complicações (por exemplo, ossos faciais).

Ácido zoledrônico, ácido alendrônico e risedronato sódico são usados como agentes de primeira linha.[29] Em pacientes sem contraindicações, recomenda-se uma única dose intravenosa de ácido zoledrônico.[29] Em comparação com o risedronato oral, uma única dose intravenosa de ácido zoledrônico teve início de ação mais rápido e efeitos superiores no que diz respeito à qualidade de vida.[38] O uso diário de bifosfonatos orais de alta dose é frequentemente associado a efeitos colaterais gastrointestinais e precisa ser feito com cautela em pacientes com história médica pregressa de doença do refluxo gastrointestinal. A escolha do bifosfonato depende de: preferência individual do médico e do paciente em relação à via de administração (oral ou intravenosa), possível adesão terapêutica e monitoramento necessário; experiência prévia com determinados bifosfonatos e o efeito resultante, e qualquer contraindicação.

Os níveis de cálcio e vitamina D devem estar normais antes do tratamento para prevenir hipocalcemia.

A calcitonina geralmente é indicada somente em pessoas que não toleram bifosfonatos ou que têm fatores que contraindicariam o uso de bifosfonatos. Ela é administrada por injeção subcutânea ou intramuscular. Foi demonstrado que a calcitonina cura parcialmente lesões líticas na doença de Paget, mas os marcadores da renovação óssea raramente se normalizam.[29] [39]

Terapia de suporte

A fisioterapia proporciona uma oportunidade para educação sobre as atividades de alto risco e promove amplitude de movimentos, força muscular e capacidade de deambulação. Em casos de deformidade de

osso longo, órteses podem ser incluídas na terapia, assim como treinamento com o uso de acessórios para andar, como bengalas, muletas e andadores.

O uso de aparelho auditivo é recomendado no estágio inicial para pessoas com deficit auditivo por causa da natureza progressiva da doença.

Analgésicos são indicados para dor e sintomas inflamatórios.

Cirurgia

A intervenção cirúrgica é raramente necessária e geralmente só é recomendada para o tratamento de complicações relacionadas à doença avançada e/ou patologias concomitantes (por exemplo, redução e fixação da fratura femoral ou artroplastia total do quadril em pacientes com osteoartrite do quadril em estágio terminal associada à doença de Paget.). A laminectomia é recomendada para o tratamento de pacientes com estenose da coluna vertebral.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso (resumo)		
pacientes assintomáticos, diagnóstico incidental		
<div> <div></div> <div>doença ativa em uma área considerada de alto risco para complicações</div> </div>	1a	observação, acompanhamento regular, educação do paciente, medidas preventivas
	mais	bifosfonato ou calcitonina
pacientes sintomáticos		
	1a	bifosfonato ou calcitonina
	mais	terapias de suporte

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

pacientes assintomáticos, diagnóstico incidental

pacientes assintomáticos,
diagnóstico incidental

1a

observação, acompanhamento regular, educação do paciente, medidas preventivas

» Esses pacientes são observados, mas geralmente não requerem terapia farmacológica, desde que permaneçam assintomáticos.

■ **doença ativa em uma área considerada de alto risco para complicações**

mais

bifosfonato ou calcitonina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido zoledrônico**: 5 mg por via intravenosa em dose única

OU

» **ácido alendrônico**: 40 mg por via oral uma vez ao dia por 6 meses

OU

» **risedronato de sódio**: 30 mg por via oral uma vez ao dia por 2 meses

Opções secundárias

» **calcitonina de salmão**: 100 unidades por via subcutânea/intramuscular uma vez ao dia no dia 1, seguidas por 50-100 unidades a cada 1-3 dias conforme tolerado

» Medicamentos que retardam a atividade osteoclástica excessiva podem ser usados em pessoas sem dor, mas com doença ativa em uma área do esqueleto considerada de alto risco para o desenvolvimento de complicações.

» Considerar os bifosfonatos como tratamento medicamentoso de primeira linha.^[29] Ácido zoledrônico, ácido alendrônico e risedronato sódico são usados como agentes de primeira linha.

» A calcitonina geralmente é indicada somente para pessoas que não toleram

Em curso

bifosfonatos ou para as quais os bifosfonatos são contraindicados. O uso concomitante de bifosfonato e calcitonina é contraindicado.

» Os níveis de cálcio e vitamina D devem estar normais antes do tratamento para prevenir hipocalcemia.

pacientes sintomáticos

1a

bifosfonato ou calcitonina**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: 5 mg por via intravenosa em dose única

OU

» **ácido alendrônico**: 40 mg por via oral uma vez ao dia por 6 meses

OU

» **risedronato de sódio**: 30 mg por via oral uma vez ao dia por 2 meses

Opções secundárias

» **calcitonina de salmão**: 100 unidades por via subcutânea/intramuscular uma vez ao dia no dia 1, seguidas por 50-100 unidades a cada 1-3 dias conforme tolerado

» Bifosfonatos são recomendados como tratamento medicamentoso de primeira linha para pacientes com doença de Paget sintomática.[29]

» Ácido zoledrônico, ácido alendrônico e risedronato sódico são usados como agentes de primeira linha.

» A calcitonina geralmente é indicada somente para pessoas que não toleram bifosfonatos ou para as quais os bifosfonatos são contraindicados. O uso concomitante de bifosfonato e calcitonina é contraindicado.

» Os níveis de cálcio e vitamina D devem estar normais antes do tratamento para prevenir hipocalcemia.

mais**terapias de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A fisioterapia fornece uma oportunidade para educação sobre as atividades de alto risco

Em curso

e promove amplitude de movimentos, força muscular e habilidades de deambulação. Em casos de deformidade de osso longo, órteses podem ser incluídas na terapia, assim como treinamento com o uso de acessórios para andar, como bengalas, muletas e andadores.

» O uso de aparelho auditivo é recomendado no estágio inicial para pessoas com deficit auditivo por causa da natureza progressiva da doença.

» Analgésicos são indicados para dor e sintomas inflamatórios.

Novidades

Denosumabe

O denosumabe pode ser uma opção alternativa para aqueles com contraindicações a bifosfonatos.^[40] O uso do denosumabe foi relatado em poucos pacientes, mas não há dados sobre a eficácia ou para orientar a dosagem.

Recomendações

Monitoramento

A resposta à terapia é avaliada usando fosfatase alcalina como um marcador da atividade osteoblástica. Como alternativa, a fosfatase alcalina do osso pode ser usada quando disponível. Em pacientes com doença localizada e fosfatase alcalina normal, o peptídeo N-terminal do procolágeno sérico 1 (P1NP) ou o propeptídeo C-terminal sérico do colágeno do tipo1 (CTX) podem ser medidas úteis de renovação óssea. Os marcadores são medidos após 6 meses de tratamento e, subsequentemente, a cada 6 a 12 meses ou até os sintomas retornarem ou se intensificarem (ainda que a correlação entre os níveis de fosfatase alcalina e os sintomas clínicos não seja ideal).

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer alteração nos sintomas, especialmente, aumentos súbitos na dor, que podem indicar fratura ou, raramente, desenvolvimento de osteossarcoma. Os pacientes também devem ser instruídos a evitar atividades de alto impacto, que podem causar fraturas patológicas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
exacerbação da dor localizada quando a terapia é iniciada	curto prazo	alta
<p>Alterações metabólicas são aumentadas nos estágios iniciais do tratamento farmacológico e, assim, os sintomas, principalmente a dor, podem ser intensificados durante a primeira semana de terapia.</p> <p>Um aumento na dose de analgésicos pode ser necessário para controlar a dor.</p>		
artrite	longo prazo	alta
<p>Claudicação é um sintoma manifesto comum associado à artrite, secundário a alterações mecânicas ao redor das articulações (predominantemente, o quadril).</p> <p>Artroplastia da articulação pode ser necessária em pacientes com artrite sintomática em estágio terminal.</p>		
perda auditiva e/ou zumbido	longo prazo	média
<p>Comum no comprometimento do crânio (oitavo nervo craniano).</p> <p>Acompanhada de dor facial decorrente do comprometimento do osso petroso temporal.</p> <p>O grau da perda auditiva varia, mas não é reversível.</p> <p>Diagnosticada com audiometria e tratada com o uso de aparelho auditivo.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
estenose da coluna vertebral	longo prazo	média
<p>A estenose da coluna vertebral não é rara nesses pacientes devido ao estreitamento do canal vertebral ou devido ao mecanismo de sequestro do fornecimento de sangue.</p> <p>Ela pode se manifestar com parestesia e fraqueza muscular.[27] [28]</p> <p>Imagem radiológica é necessária para estabelecer o mecanismo.</p> <p>A laminectomia é recomendada; no entanto, os sintomas podem não desaparecer por completo.</p>		
osteossarcoma	longo prazo	baixa
<p>Raramente, a doença de Paget está associada ao desenvolvimento de osteossarcoma.</p> <p>Quando há um início súbito ou agravamento da dor crônica, deve-se considerar sarcoma.</p> <p>O aumento da dor local acompanhada de velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada pode ser um sinal de malignidade (osteossarcoma).</p>		
insuficiência cardíaca de alto débito	longo prazo	baixa
<p>Pode ocorrer devido ao alto fluxo sanguíneo para locais com osso com alta atividade metabólica; no entanto, é considerada extremamente rara.</p>		
fraturas patológicas	variável	alta
<p>Resultante de ossos afetados enfraquecidos.</p> <p>Comumente compromete o osso femoral/do quadril ou tíbia.</p> <p>Pode requerer redução aberta e fixação interna.</p>		
esofagite associada ao uso de bifosfonato oral	variável	média
<p>O uso de bifosfonato oral é contraindicado em pessoas com deglutição prejudicada e significativa doença do refluxo gastroesofágico ou alterações da motilidade esofágica, pois os bifosfonatos estão associados à esofagite erosiva.</p> <p>Deve ser trocado para bifosfonato parenteral.</p>		
sangramento excessivo e ossificação heterotópica (crescimento do osso fora do esqueleto)	variável	média
<p>Uma complicação comum de qualquer tratamento cirúrgico, especialmente se ocorrer sangramento excessivo.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hidrocefalia	variável	baixa
<p>Complicação rara da doença de Paget.</p> <p>Pode ter várias causas.</p> <p>Pode requerer tratamento com uma derivação para desvio do líquido cefalorraquidiano.</p>		
nefrolitíase	variável	baixa
<p>Decorrente do desequilíbrio metabólico ósseo.</p> <p>Imagem radiológica e urinálise são necessárias para o diagnóstico.</p> <p>A ingestão elevada de líquidos é obrigatória e o manejo da dor deve ser iniciado.</p>		

Prognóstico

As perspectivas para pacientes com doença de Paget geralmente são boas, ainda que variem de pessoa para pessoa. As perspectivas melhoram se o tratamento é iniciado antes que complicações significativas se desenvolvam. O tratamento pode controlar a doença de Paget e pode induzir a remissão durante um período de tempo, mas não é uma cura, e a doença pode se tornar ativa novamente. O prognóstico é significativamente pior se há desenvolvimento de osteossarcoma, mas felizmente é uma complicação rara.

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Paget's disease of bone

Publicado por: Endocrine Society; European Society of Endocrinology

Última publicação em:
2014

Diretrizes de tratamento

Internacional

Paget's disease of bone

Publicado por: Endocrine Society; European Society of Endocrinology

Última publicação em:
2014

Artigos principais

- Cooper C, Dennison E, Schafheutle K, et al. Epidemiology of Paget's disease of bone. *Bone*. 1999;24:3S-5S. [Resumo](#)
- van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, et al. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res*. 2002;17:465-471. [Resumo](#)
- Singer FR, Bone HG 3rd, Hosking DJ, et al. Paget's disease of bone: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4408-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Whitehouse RW. Paget's disease of bone. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002 Dec;6(4):313-22. [Resumo](#)

Referências

1. Nance MA, Nuttall FQ, Econs MJ, et al. Heterogeneity in Paget disease of the bone. *Am J Med Genet*. 2000 Jun 19;92(5):303-7. [Resumo](#)
2. Hocking L, Slee F, Haslam SI, et al. Familial Paget's disease of bone: patterns of inheritance and frequency of linkage to chromosome 18q. *Bone*. 2000 Jun;26(6):577-80. [Resumo](#)
3. Siris ES, Ottman R, Flaster E, et al. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 1991;6:495-500. [Resumo](#)
4. Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-González J, et al. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 1995;10:663-670. [Resumo](#)
5. Eekhoff EW, Karperien M, Houtsma D, et al. Familial Paget's disease in The Netherlands: occurrence, identification of new mutations in the sequestosome 1 gene, and their clinical associations. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1650-1654. [Resumo](#)
6. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, et al. The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res*. 1999;14:192-197. [Resumo](#)
7. Poor G, Donath J, Fornet B, et al. Epidemiology of Paget's disease in Europe: the prevalence is decreasing. *J Bone Mineral Res*. 2006;21:1545-1549. [Resumo](#)
8. Cooper C, Dennison E, Schafheutle K, et al. Epidemiology of Paget's disease of bone. *Bone*. 1999;24:3S-5S. [Resumo](#)
9. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, et al. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res*. 2000;15:461-465. [Resumo](#)
10. van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, et al. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res*. 2002;17:465-471. [Resumo](#)

11. Monsell EM, Cody DD, Bone HG, et al. Hearing loss as a complication of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1999;14:92-95. [Resumo](#)
12. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1972.
13. Siris E, Weinstein RS, Altman R, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):961-7. [Resumo](#)
14. Michou L, Collet C, Laplanche JL, et al. Genetics of Paget's disease of bone. *Joint Bone Spine.* 2006 May;73(3):243-8. [Resumo](#)
15. Albagha OM, Visconti MR, Alonso N, et al. Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. *Nat Genet.* 2010 Jun;42(6):520-4. [Resumo](#)
16. Mee AP. Paramyxoviruses and Paget's disease: the affirmative view. *Bone.* 1999 May;24(5 suppl):19S-21S. [Resumo](#)
17. Gordon MT, Mee AP, Anderson DC, et al. Canine distemper virus transcripts sequenced from pagetic bone. *Bone Miner.* 1992 Nov;19(2):159-74. [Resumo](#)
18. Reddy SV, Singer FR, Mallette L, et al. Detection of measles virus nucleocapsid transcripts in circulating blood cells from patients with Paget disease. *J Bone Miner Res.* 1996 Nov;11(11):1602-7. [Resumo](#)
19. Ralston SH, Afzal MA, Helfrich MH, et al. Multicenter blinded analysis of RT-PCR detection methods for paramyxoviruses in relation to Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2007 Apr;22(4):569-77. [Resumo](#)
20. Kurihara N, Hiruma Y, Yamana K, et al. Contributions of the measles virus nucleocapsid gene and the SQSTM1/p62(P392L) mutation to Paget's disease. *Cell Metab.* 2011 Jan 5;13(1):23-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Helfrich MH, Hobson RP, Grabowski PS, et al. A negative search for a paramyxoviral etiology of Paget's disease of bone: molecular, immunological, and ultrastructural studies in UK patients. *J Bone Miner Res.* 2000 Dec;15(12):2315-29. [Resumo](#)
22. Lever JH. Paget's disease of bone in Lancashire and arsenic pesticide in cotton mill wastewater: a speculative hypothesis. *Bone.* 2002 Sep;31(3):434-6. [Resumo](#)
23. Lopez-Abente G, Morales-Piga A, Elena-Ibanez A, et al. Cattle, pets, and Paget's disease of bone. *Epidemiology.* 1997 May;8(3):247-51. [Resumo](#)
24. Siris ES, Kelsey JL, Flaster E, et al. Paget's disease of bone and previous pet ownership in the United States: dogs exonerated. *Int J Epidemiol.* 1990 Jun;19(2):455-8. [Resumo](#)
25. Demulder A, Takahashi S, Singer FR, et al. Abnormalities in osteoclast precursors and marrow accessory cells in Paget's disease. *Endocrinology.* 1993 Nov;133(5):1978-82. [Resumo](#)

26. Winfield J, Stamp TC. Bone and joint symptoms in Paget's disease. *Ann Rheum Dis*. 1984 Dec;43(6):769-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Parvizi J, Restrepo C, Sim FH. Paget's disease of the hip: surgical management. *Future Rheumatology*. 2006;1:373-7.
28. Yost JH, Spencer-Green G, Krant JD. Vascular steal mimicking compression myelopathy in Paget's disease of bone: rapid reversal with calcitonin and systemic steroids. *J Rheumatol*. 1993 Jun;20(6):1064-5. [Resumo](#)
29. Singer FR, Bone HG 3rd, Hosking DJ, et al. Paget's disease of bone: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4408-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Whitehouse RW. Paget's disease of bone. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002 Dec;6(4):313-22. [Resumo](#)
31. Avramidis A, Polyzos SA, Moraidis E, et al. Scintigraphic, biochemical, and clinical response to zoledronic acid treatment in patients with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Metab*. 2008;26(6):635-41. [Resumo](#)
32. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med*. 1997 Feb 20;336(8):558-66. [Resumo](#)
33. Eekhoff ME, van der Klift M, Kroon HM, et al. Paget's disease of bone in The Netherlands: a population-based radiological and biochemical survey--The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2004 Apr;19(4):566-70. [Resumo](#)
34. Alvarez L, Guanabens N, Peris P, et al. Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease. *J Bone Miner Res*. 1995 Mar;10(3):458-65. [Resumo](#)
35. Rubin DJ, Levin RM. Neurologic complications of Paget disease of bone. *Endocr Pract*. 2009 Mar;15(2):158-66. [Resumo](#)
36. Eisman JA, Martin TJ. Osteolytic Paget's disease: recognition and risks of biopsy. *J Bone Joint Surg Am*. 1986 Jan;68(1):112-7. [Resumo](#)
37. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, et al. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010 Jan;25(1):20-31. [Resumo](#)
38. Reid IR, Lyles K, Su G, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. *J Bone Miner Res*. 2011 Sep;26(9):2261-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Doyle FH, Pennock J, Greenberg PB, et al. Radiological evidence of a dose-related response to long-term treatment of Paget's disease with human calcitonin. *Br J Radiol*. 1974 Jan;47(553):1-8. [Resumo](#)
40. Reid IR, Sharma S, Kalluru R, et al. Treatment of Paget's Disease of Bone with Denosumab: Case Report and Literature Review. *Calcif Tissue Int*. 2016 Sep;99(3):322-5. [Resumo](#)

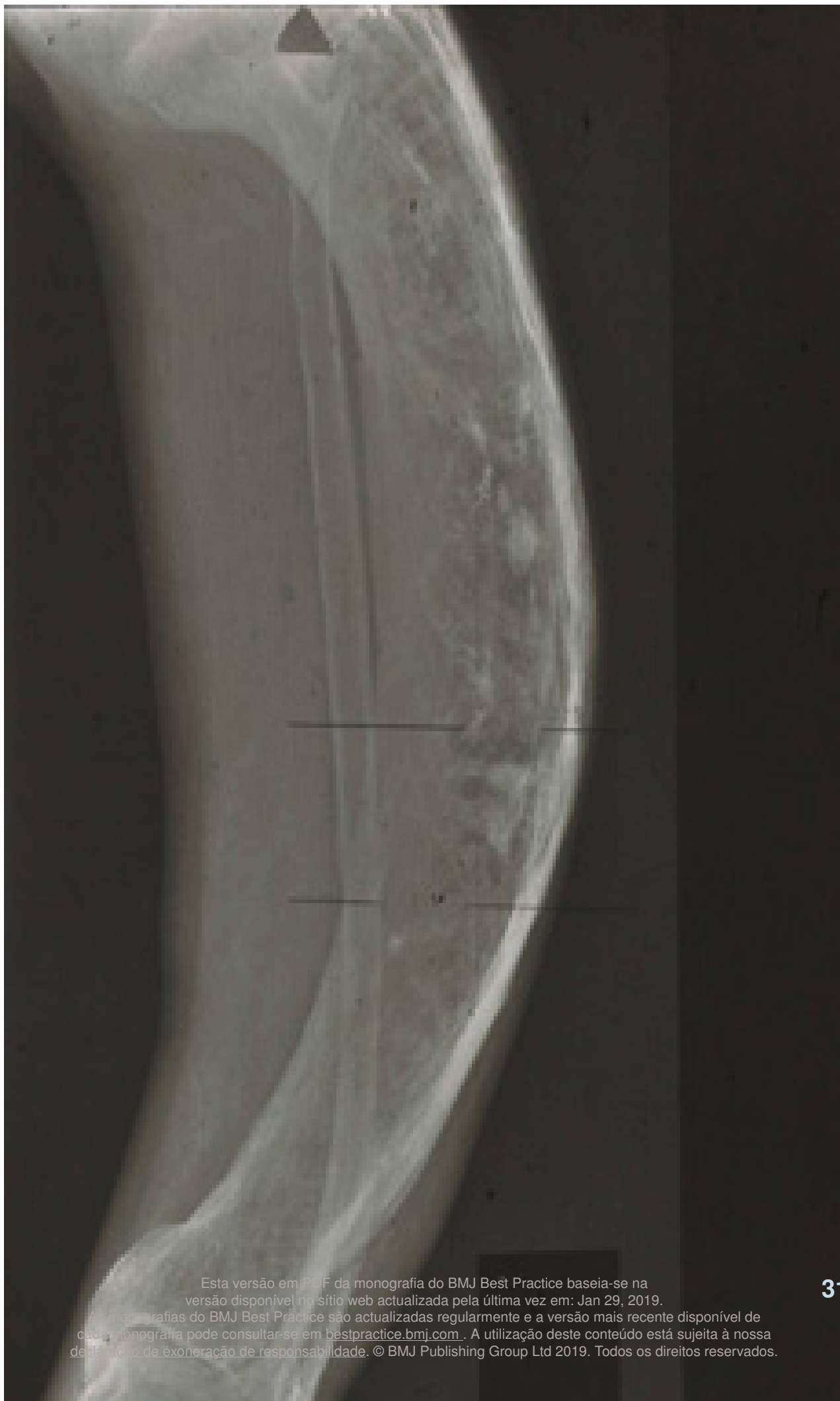
Imagens





Figura 2: Radiografia da doença de Paget do fêmur proximal

Do acervo de Camilo Restrepo, Rothman Institute, Filadélfia, PA



Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Julia F. Charles, MD, PhD

Associate Physician

Assistant Professor of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Department of Orthopaedics and Medicine/Rheumatology, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: JFC has received royalties from Up To Date, Waltham, MA, for authorship on articles relating to Paget disease of bone (PDB). JFC has also received grant funding from the NIH, Rheumatology Research Foundation and Brigham and Women's Hospital for research into regulation of osteoclast function, but not specifically relating to PDB. JFC has had a manuscript published from a collaboration with Dr. Jae Shim describing a Pagetic phenotype in mice with osteoclast-specific loss of Chmp5.

// Reconhecimentos:

Dr Julia F. Charles would like to gratefully acknowledge Dr Camilo Restrepo and Dr Javad Parvizi, previous contributors to this topic. CR and JP are authors of references cited in this topic.

// Colegas revisores:

Frederick Singer, MD

Director

Endocrine/Bone Disease Program, John Wayne Cancer Institute, Santa Monica, CA

DIVULGAÇÕES: FS declares that he has no competing interests.

Joseph Lane, MD

Orthopaedic Surgeon

Hospital for Special Surgery, New York, NY

DIVULGAÇÕES: JL declares that he has no competing interests.