



Caracterização da Doença Óssea de *Paget* em doentes seguidos numa Unidade do Centro de Portugal – Aspetos clínicos e demográficos

Tiago Miguel Rei Miranda

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu

abril de 2022

Dedicatória

Aos meus avós.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientador, Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu, e a toda a sua equipa pelo rigor técnico e científico, auxílio, simpatia, disponibilidade e dedicação durante a realização da dissertação.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior, por terem sido a minha casa durante estes 6 longos anos.

Aos meus pais pelo apoio incondicional e pela sua presença. Por me motivarem para ser sempre melhor e por alicerçarem os meus sonhos.

Aos meus amigos. Foram a rede que sempre me fortaleceu. A minha mais honesta gratidão, esta conquista também é vossa.

Resumo

Introdução: A Doença Óssea de *Paget* (DOP) ou Osteíte Deformante é uma doença óssea crónica focal, caracterizada por uma taxa de remodelação óssea acelerada que, por sua vez, leva à formação de um novo osso desorganizado, aumentado e com estrutura enfraquecida, propenso a deformidades e fraturas. Tanto a prevalência como a apresentação clínica e demográfica desta condição clínica podem variar consoante a população. Desta forma, face à morbilidade que esta doença pode causar, é importante conhecer as suas características.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo a avaliação e caracterização dos parâmetros demográficos, clínicos, bioquímicos, imagiológicos e tratamento de pacientes com o diagnóstico de DOP seguidos na Unidade de Reumatologia da Unidade Local de Saúde Castelo Branco (ULSCB).

Metodologia: Para a concretização desta investigação, foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e transversal dos utentes com DOP desde março de 2011 até setembro de 2021, na Unidade de Reumatologia da ULSCB. Foram recolhidos dados demográficos, ano de apresentação, sintomas, existência ou não de complicações à data de apresentação da doença e durante o período de *follow-up*. Também foi feita análise dos exames imagiológicos efetuados em todos os pacientes. Para a recolha de dados procedeu-se à consulta do processo clínico eletrónico e, posteriormente, o tratamento de dados foi realizado no programa *Microsoft Excel*®.

Resultados: Este estudo sobre a DOP teve predominância masculina (90%) com uma idade média ao diagnóstico de 66.1 anos. Em nenhum dos casos foi reportada a existência de história familiar, bem como nenhum paciente se apresentou assintomático ao diagnóstico, tendo todos exibido um certo grau de dor óssea ou dor lombar. Não houve ainda nenhum registo da ocorrência de alguma fratura patológica. A forma monostótica da doença foi a mais prevalente, sendo observada em 80% dos pacientes. Os ossos afetados foram o sacro (30%), o íliaco (50%) e o fémur (30%). Relativamente à Fosfatase Alcalina (FA) sérica, 50% dos doentes apresentaram este parâmetro aumentado ao diagnóstico, com uma média de 150.2 IU/L. Importante acrescentar que todos os casos foram sujeitos a uma avaliação por cintigrafia óssea para estudo da extensão da doença. Em termos de tratamento, 80% dos pacientes foram sujeitos ao tratamento com Ácido Zoledrónico com resultados muito satisfatórios tanto

no controlo dos sintomas como na redução dos níveis de FA. Apenas em um caso foi necessário um segundo ciclo de tratamento, após 5 anos, por nova elevação dos níveis de FA.

Conclusão: O presente estudo demonstrou tanto a existência como as manifestações clínicas da DOP na Unidade de Reumatologia de Castelo Branco, revelando que esta é uma condição clínica muito rara entre a população portuguesa. Dentro da amostra analisada há uma maioria masculina e da doença monostótica, sem história familiar significativa. Tanto as características clínicas como bioquímicas clássicas apresentaram uma boa resposta à terapêutica com bifosfonato. No entanto, as características demográficas e de apresentação clínica diferem da maioria dos estudos realizados em vários países, o que pode ter sido causado pelo reduzido tamanho da amostra utilizada.

Palavras-chave

Doença Óssea de *Paget*; Osteíte Deformante; Osso; Bifosfonatos; Ácido zoledrónico.

Abstract

Introduction: The Paget's Bone Disease (PBD) or osteitis deformans is a chronic focal bone disease, characterized by an accelerated rate of bone remodelling which in turn leads to the formation of a new disorganized and increased bone, with a weakened structure, prone to deformities and fractures. Both the prevalence and the clinical and demographic presentation of this condition may vary according to the population. Thus, given the morbidity that this disease can cause, it is important to know its characteristics.

Objective: This study aims to evaluate and characterize the demographic, clinical, biochemical, imaging and treatment parameters of patients with the diagnosis of PBD followed at the Rheumatology department of the Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB).

Methods: To carry out this investigation, an observational, retrospective and cross-sectional study of patients with PBD was made from march 2011 until september 2021, at the ULSCB Rheumatology department. Demographic data, year of presentation, symptoms, existence or not of complications at the time of the disease presentation and during the follow-up were collected. Analysis of the imagiologic exams performed in all patients was also made. For data collection, the electronic clinical file was consulted and, subsequently, the data processing was carried out using the *Microsoft Excel*® program.

Results: This study about PBD had a male predominance (90%) with a mean age at diagnosis of 66.1 years. No positive family history was reported nor was any patient asymptomatic at diagnosis, having everyone exhibited a certain degree of bone pain or low back pain. Still, there was no report of the occurrence of any pathologic fracture. The monostotic form of the disease was the most prevalent, being observed in 80% of the patients. The bones affected were the sacrum (30%), the iliac (50%) and the femur (30%). Regarding the serum alkaline phosphatase (AP), 50% of the patients had this parameter increased at diagnosis, with an average of 150.2 IU/L. It is also important to add that all cases were submitted to an evaluation by bone scintigraphy to study the extent of the disease. In relation to the treatment, 80% patients underwent treatment with zoledronic acid with very satisfactory results both in controlling the symptoms and reducing the levels of AP. There was only one case where a second cycle of treatment was necessary, after 5 years, due to a new increase in AP levels.

Conclusion: This present study demonstrated both the existence and the clinical manifestations of PBD at the Castelo Branco Rheumatology Unit, revealing that this is a very rare clinical condition among the Portuguese population. Within the analysed sample there is a male majority as well as the monostotic form of the disease, without significant family history. Both clinical and classical biochemical features showed a good response to the therapy with biphosphonates. However, the demographic characteristics and clinical presentation differ from most studies carried out in several countries, which may have been caused by the small sample size used.

Keywords

Paget's Bone Disease;osteitis deformans;Bone;Biphosponates;Zoledronic acid.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-Chave	viii
Abstract	ix
Keywords	x
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Gráficos	xv
Lista de Acrónimos	xvii
Capítulo 1 - Introdução	1
1.1 Definição	1
1.2 Epidemiologia	1
1.3 Patogénese & Etiologia	1
1.4 Apresentação Clínica	2
1.5 Complicações	2
1.6 Diagnóstico	2
1.7 Tratamento	3
1.8 Monitorização & Seguimento	4
Capítulo 2 - Materiais e Métodos	5
Capítulo 3 - Resultados	7
3.1 Género	7
3.2 Idade	7
3.3 Local de Afeção	8
3.4 Apresentação Clínica	9
3.5 Diagnóstico	9
3.6 Análises Laboratoriais	9
3.6.1 Fosfatase Alcalina inicial (FAi)	9
3.6.2 Cálcio (Ca ²⁺)	10
3.6.3 Hormona Paratiróidea intacta (iPTH)	10
3.6.4 Vitamina D	11
3.7 Tratamento	11
3.8 Fosfatase Alcalina atual	12
3.9 Seguimento	12
Capítulo 4 - Discussão	13

Capítulo 5 - Conclusão	17
Referências Bibliográficas	19
Anexos	23

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Principais bifosfonatos utilizados na Doença Óssea de *Paget*

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição dos doentes por género

Gráfico 2 – Distribuição dos doentes por grupo etário

Gráfico 3 – Distribuição dos doentes por local de afeção

Gráfico 4 – Distribuição dos doentes por forma da doença

Gráfico 5 – Distribuição dos doentes por valor de fosfatase alcalina inicial

Gráfico 6 – Distribuição dos doentes por valor de cálcio

Gráfico 7 – Distribuição dos doentes por valor de hormona paratiroidea intacta

Gráfico 8 – Distribuição dos doentes por valor de vitamina D

Gráfico 9 – Distribuição dos doentes por tratamento

Lista de Acrónimos

DOP	Doença Óssea de <i>Paget</i>
ICD-9	<i>International Classification of Diseases 9</i>
ULSCB	Unidade Local de Saúde Castelo Branco
FA	Fosfatase Alcalina
FAi	Fosfatase Alcalina inicial
EUA	Estados Unidos da América
Ca ²⁺	Cálcio
iPTH	Hormona Paratiróidea intacta
AZ	Ácido Zoledrónico
OP	Osteoporose
BF	Bifosfonato

Capítulo 1 - Introdução

1.1 Definição

A Doença Óssea de *Paget* (DOP), ou Osteíte Deformante, foi descrita pela primeira vez em 1876 pelo cirurgião inglês *James Paget* (1). Esta é uma doença óssea crónica focal caracterizada por uma taxa de remodelação óssea acelerada, em que existe uma combinação entre um aumento da reabsorção aliado a um aumento da formação óssea (2). Pode assumir a forma monostótica ou a forma polioestótica. A excessiva reabsorção óssea osteoclástica, seguida secundariamente do aumento da atividade osteoblástica, leva à substituição do osso normal por um osso desorganizado, aumentado, e com estrutura enfraquecida, propensa a deformidades e fraturas (3).

1.2 Epidemiologia

É a segunda doença mais comum do metabolismo ósseo, depois da Osteoporose (OP), e afeta 2-4% dos adultos com mais de 55 anos (4). Tem ainda uma distribuição geográfica variável. Os países com maior incidência desta condição são Inglaterra, Estados Unidos da América (EUA), Nova Zelândia e Austrália, sendo rara na Escandinávia e na Ásia. Na América do Sul, no Brasil, afeta predominantemente os pacientes de ascendência europeia (5). A prevalência é similar nos dois sexos, com ligeira predominância no sexo masculino (2 homens para 1 mulher) (6). Importante ainda referir que é mais comum em indivíduos caucasianos e que a sua incidência aumenta com a idade, sendo mais frequente acima dos 60 anos e muito rara antes dos 40 anos de idade (2).

1.3 Patogénese & Etiologia

Numa fase inicial, um elevado número de osteoclastos, de tamanho e núcleo mais alargado do que o normal, apresentam atividade aumentada com um conseqüente aumento da reabsorção óssea em determinados locais afetados. Posteriormente a este processo osteolítico inicial, ocorre um aumento secundário da formação óssea, culminando na deposição de novo osso cuja arquitetura se apresenta desorganizada (7). A combinação destas duas ações leva à criação de um osso altamente vascularizado e expandido, de baixa qualidade, com áreas líticas e escleróticas (1). Este novo desenho do osso torna propício a ocorrência de deformidades e fraturas. Os principais locais comprometidos na DOP são as vértebras, os ossos longos dos membros inferiores, a pélvis (sacro e ilíaco) e o crânio (5).

A etiologia da doença ainda permanece relativamente controversa, com evidência do envolvimento de fatores genéticos e ambientais (8). O gene *SQSTM1* é o gene mais importante associado à doença identificado até à data (9). Mutações (P392L) desse

gene têm sido detetadas em mais de 30% dos casos de DOP Familiar (10). A história familiar está presente em cerca de 15% dos pacientes e familiares em 1º grau de pacientes com esta condição têm um risco sete vezes maior de desenvolver a doença (11) (12). No entanto, o decréscimo na incidência juntamente com o facto de que nem toda a gente com este defeito genético desenvolve DOP sugere que existem fatores ambientais que também desempenham um papel importante na patogénese desta condição (13). Atualmente, estes fatores ainda não estão de todo compreendidos, sendo que existe a ideia algo consensual de que o *paramyxovirus* possa ser uma causa possível da DOP (14).

1.4 Apresentação Clínica

Esta condição habitualmente é assintomática, sendo que, na maior parte dos casos, é detetada acidentalmente em pacientes que são submetidos a investigação radiológica ou bioquímica por outras razões (15). As manifestações clínicas mais frequentes, quando presentes, são a dor, deformidades ósseas, fraturas e artrite secundária (16). Para além disto, importante denotar que os sinais e sintomas variam com a região do corpo afetada, seja pelo grau de comprometimento ósseo, seja pela relação do osso pagético com as estruturas adjacentes (8).

1.5 Complicações

As complicações mais comuns da DOP incluem fraturas patológicas, deformidades ósseas, artrite degenerativa, perda da audição (por compressão do VIII par craniano), compressão nervosa, hipercalcemia durante um período prolongado de imobilização, aumento do débito cardíaco nos casos de envolvimento ósseo grave e, mais raramente, osteossarcoma (3).

1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da DOP baseia-se na combinação dos sintomas clínicos, com a elevação da concentração de Fosfatase Alcalina (FA) sérica num paciente com um Raio-X típico com zonas de osteosclerose, de osteólise e expansão óssea (15). Imagiologicamente, o principal método diagnóstico é o radiológico. Através dele, como já referido, são observadas lesões mistas, com áreas de osteólise (lesões em forma de “chama de vela” em ossos longos e OP circunscrita no crânio), resultantes do aumento da atividade osteoclástica, lesões escleróticas, resultantes do aumento da formação óssea, ossos aumentados de tamanho e espessamento cortical (3). A cintigrafia óssea, apesar de pouco específica, tem alta sensibilidade e é útil para avaliar a extensão da doença. No entanto, por ser menos específica que a radiografia convencional, as lesões vistas na

cintigrafia necessitam de confirmação radiológica em pelo menos um local (17). As lesões da DOP são hipercaptantes na cintigrafia óssea (2).

1.7 Tratamento

O tratamento desta condição clínica tem como propósito a restauração do metabolismo ósseo normal, aliviar a dor óssea, prevenir futuras complicações, entre elas, deformidades ósseas, fraturas, osteoartrose secundária e compressão de estruturas nervosas, preparar para cirurgia ortopédica de forma a reduzir o sangramento e controlar a hipercalcemia devido a imobilização (5).

O tratamento atual de primeira linha para a doença ativa, ou para aqueles em risco de complicações, são os bifosfonatos (BF), cuja ação se prende na inibição do *turnover* ósseo, com consequente alívio da dor óssea (15). O primeiro BF usado na DOP foi o etidronato, em 1971. A dose preconizada é de 5 mg/kg ao dia (dose média 400 mg/dia) por 6 meses. Em geral, pacientes com muita atividade da doença têm moderada melhoria clínica e bioquímica, contudo, apresentam recidiva rápida após a interrupção da medicação, com tendência a tornarem-se resistentes após repetidos cursos da terapia. (3) De referir que nesta classe farmacológica, há vários BF, entre eles: etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e zoledronato. Este último é uma nova geração de BF (terceira geração) e parece ser o mais potente. É 10.000 vezes mais potente que o etidronato e 100 vezes mais que o pamidronato (3). O seu efeito no esqueleto pode permanecer durante meses e talvez anos. Por isso, e atendendo à evidência científica do ácido zoledrónico (AZ) ser uma fármaco potente e levar a uma remissão mais rápida e prolongada no tratamento da DOP, este constitui a terapêutica inicial preconizada através de uma administração de 5mg intravenoso (1) (3) . De salientar ainda que todos os pacientes tratados com BF devem receber suplementação de Cálcio e Vitamina D (3).

Tabela 1 - Principais bifosfonatos utilizados na Doença Óssea de Paget (3)

DROGA	NOME COMERCIAL	DOSE	DURAÇÃO
Etidronato	Didronel®	400 mg/dia - VO	Seis meses
Pamidronato	Aredia®	60 a 90 mg - IV	1-4 infusões semanais
Alendronato	Fosamax®	20 a 40 mg/dia - VO	Seis meses
Tiludronato	Skelid®	400 mg/dia - VO	Três meses
Clodronato	Ostac®	300 mg/dia - IV	Cinco dias
Risedronato	Actonel®	30 mg/dia - VO	Dois meses
Ibandronato	—	2 mg - IV	Infusão única
Zoledronato	Zometa® /Aclasta®	4 mg a 5 mg - IV	Infusão única

No entanto, apesar dos BF, a primeira terapia utilizada no tratamento da DOP, por volta da década de 70, foi a calcitonina. Este fármaco exerce a sua função diretamente nos recetores da calcitonina dos osteoclastos (8). Atua suprimindo o *turnover* ósseo e atenua a dor óssea. Contudo, é menos efetiva, causa resistência adquirida e ainda provoca mais efeitos adversos do que os BF (5). Por estas razões, estava reservada como segunda linha, em indivíduos que fossem intolerantes àqueles últimos. Porém, a partir de 2012, e após revisão dos benefícios *versus* riscos deste medicamento - onde se verificou haver um risco acrescido de neoplasia em relação às mais-valias do fármaco - a agência europeia do medicamento apenas disponibiliza e autoriza a utilização de calcitonina endovenosa por um período máximo de três meses e restringido a doentes que não respondem ou não toleram outros tratamentos alternativos (por exemplo, doentes com insuficiência renal) (18) (19).

Os procedimentos cirúrgicos estão indicados em certas situações, tais como prótese da anca, em caso de osteoartrose grave, osteotomia tibial para correção de uma tibia deformada, craniotomia occipital para descompressão da fossa posterior em pacientes com platibasia ou para descompressão de nervos (3).

Em relação ao controlo e alívio da dor, quando diretamente atribuída à DOP, e que não é aliviada pelo tratamento anti-reabsortivo (BF), poderá ser usado o paracetamol ou anti-inflamatórios não-esteróides ou inibidores da cox-2 (3).

1.8 Monitorização & Seguimento

Como seguimento de uma pessoa com DOP, a FA é o marcador de *turnover* ósseo mais comumente usado na prática clínica, pelo facto dos seus níveis apresentarem uma boa correlação com a atividade e extensão da doença, tendo também um ótimo coeficiente de variação (<10%) (4). A partir deste marcador, considera-se remissão quando são atingidos níveis normais de FA, e remissão parcial quando há uma descida de mais de 75%, 3 a 6 meses após o tratamento. (3) A FA deve ser quantificada a cada 4 a 6 meses depois do tratamento e um novo tratamento deve ser instituído quando o seu valor se encontra acima do normal ou acima do valor que foi previamente registado (5).

Capítulo 2 - Materiais e Métodos

Atendendo à raridade da DOP e ao facto de existir apenas uma publicação científica sob a forma de artigo, em Portugal, acerca de doentes com esta patologia, entendeu-se fazer investigação nesta área das doenças do metabolismo ósseo com a finalidade de contribuir para um melhor conhecimento da DOP na Beira Interior.

Para a realização desta investigação, foi feita uma avaliação de todos os doentes com diagnóstico de DOP, na Unidade de Reumatologia da Unidade Local de Saúde Castelo Branco (ULSCB), com o código diagnóstico 731.0 da *International Classification of Diseases 9* (ICD-9).

Tendo em conta o objetivo da presente investigação, foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e transversal dos utentes com este diagnóstico desde março de 2011 até setembro de 2021.

A recolha de dados foi efetuada a partir do processo clínico eletrónico e o tratamento dos mesmos foi realizado no programa *Microsoft Excel*®.

A presente investigação obteve o parecer favorável da Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (Anexo 1 e Anexo 2). Adjuvante a isso o investigador deste estudo regeu-se pelas boas práticas éticas e legais. Adicionalmente, devido à natureza observacional da recolha de dados, não foi necessária a obtenção de consentimento informado por parte dos utentes que integram a investigação. O anonimato da recolha de dados foi garantido através da atribuição de um código numérico aos doentes, não constando na base de dados informática qualquer elemento identificativo dos mesmos.

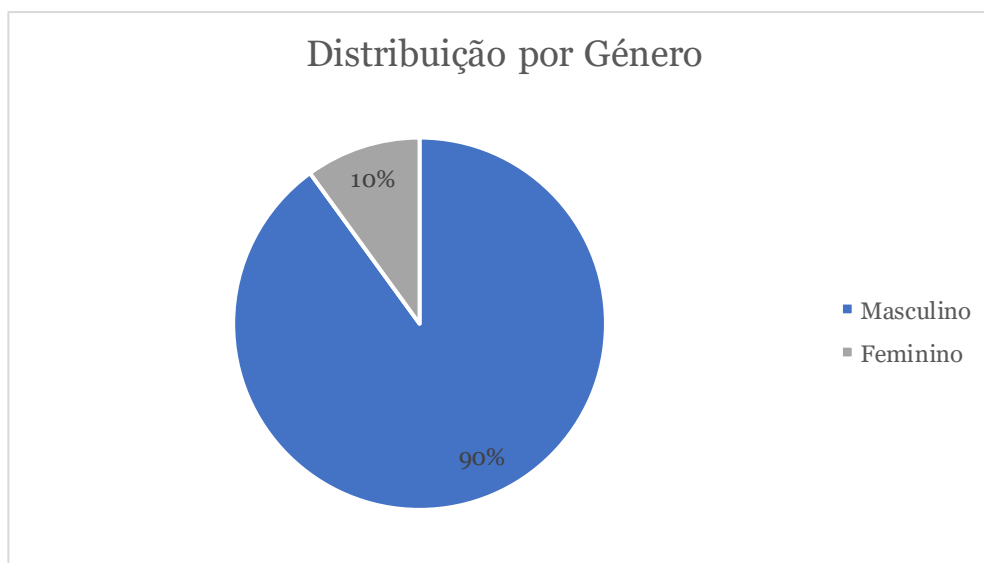
Capítulo 3 - Resultados

3.1 Género

Neste estudo reportou-se uma elevada prevalência da DOP na população masculina, dado que dos 10 doentes observados em consulta da Unidade de Reumatologia da ULSCB, 9 são do sexo masculino (90%) e 1 é do sexo feminino (10%).

Neste grupo em análise, 8 doentes eram reformados. Apenas um era ex-fumador. Os restantes não tinham quaisquer hábitos tabágicos.

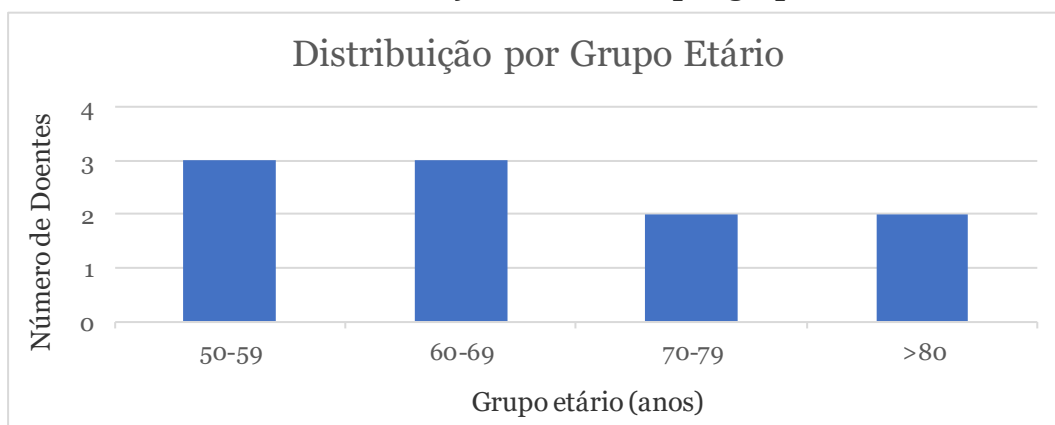
Gráfico 1 - Distribuição dos doentes por género



3.2 Idade

Relativamente à idade dos pacientes aquando do diagnóstico, esta varia entre os 51 anos e os 84 anos, sendo a média de 66.1 anos, com um desvio padrão de, aproximadamente, 11.4 anos. A mediana das idades corresponde a 62 anos. Esta situação poderá sugerir que se trata de uma doença característica de idades avançadas.

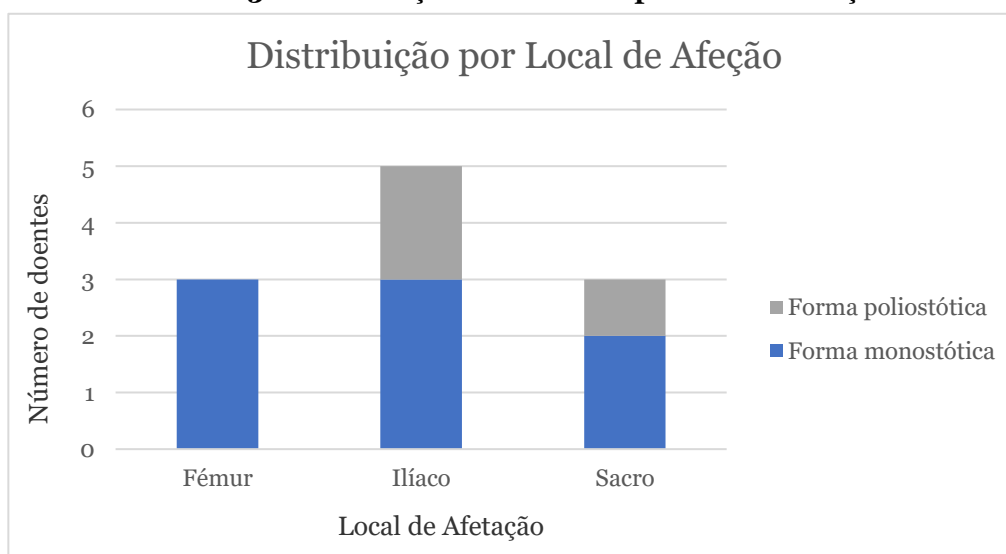
Gráfico 2 - Distribuição dos doentes por grupo etário



3.3 Local de Afeção

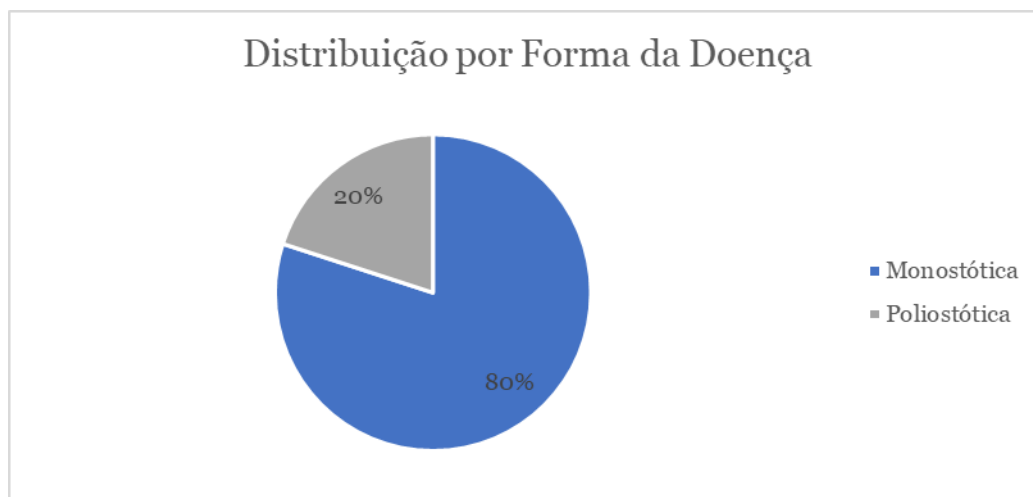
Quanto ao local afetado, 3 doentes (30%) demonstraram afeção do sacro (2 em forma monostótica e 1 em forma poliostótica); outros 3 (30%) viram o fémur a ser o osso atingido (todos em forma monostótica) e outros 5 (50%) tiveram o osso ilíaco como local de envolvimento da doença (3 na forma monostótica e 2 na forma poliostótica).

Gráfico 3 - Distribuição dos doentes por local de afeção



Em termos de envolvimento, do total dos 10 doentes avaliados, 8 pacientes (80%) apresentaram a forma monostótica, enquanto os restantes 2 (20%) a forma poliostótica.

Gráfico 4 - Distribuição dos doentes por forma da doença



3.4 Apresentação Clínica

Neste estudo verificou-se que todos os doentes apresentaram a clínica típica da doença, com dor óssea ou dor lombar. De assinalar ainda que nenhum dos doentes exibiu quaisquer fraturas patológicas.

3.5 Diagnóstico

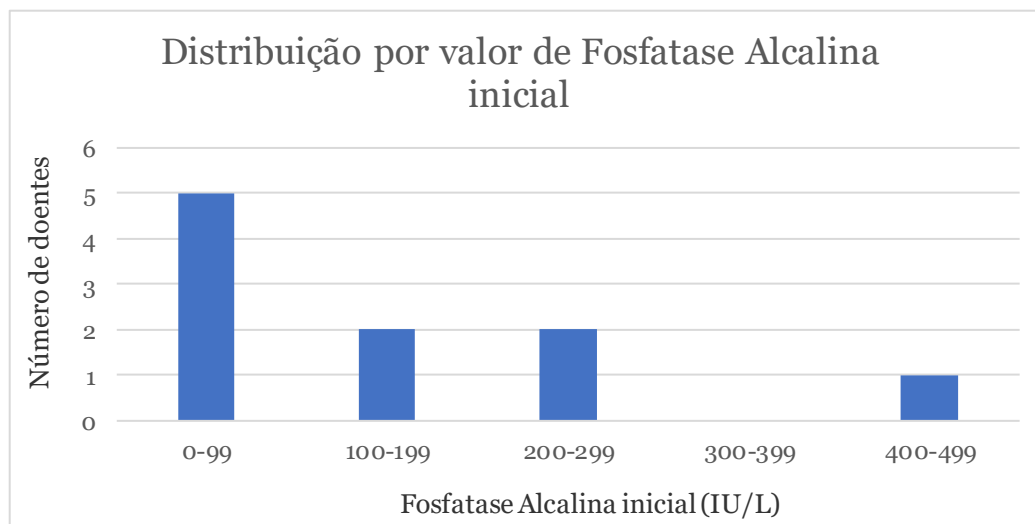
No que se refere a este item, é relevante mencionar que todos estes doentes foram submetidos a cintigrafia óssea para avaliação da extensão da doença. Adicionalmente, em nenhum dos casos foi reportada a existência de história familiar desta condição clínica.

3.6 Análises Laboratoriais

3.6.1 Fosfatase Alcalina inicial (FAi)

Quanto à FAi sérica, após a primeira consulta, observou-se que 5 dos 10 doentes (50%) exibiam este parâmetro aumentado. A média do valor de FAi foi de 160.2 IU/L, sendo o máximo de 421 IU/L e mínimo de 63 IU/L.

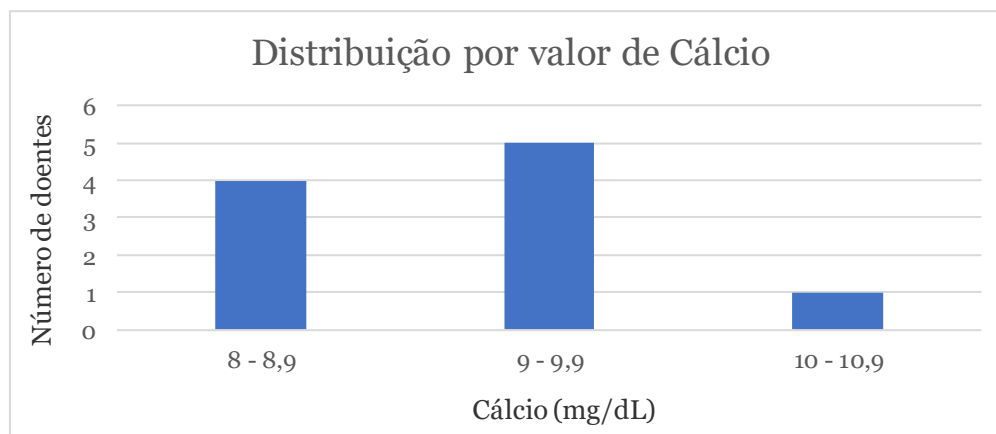
Gráfico 5 - Distribuição dos doentes por valor de fosfatase alcalina inicial



3.6.2 Cálcio (Ca²⁺)

No caso do Ca²⁺ sérico, também medido após a primeira consulta, apenas um doente apresentou alterações a este nível (hipocalcemia), estando todos os demais dentro dos valores de referência. A média do valor de Ca²⁺=9.3 mg/dL, máximo de 10 mg/dL e mínimo de 8.3 mg/dL.

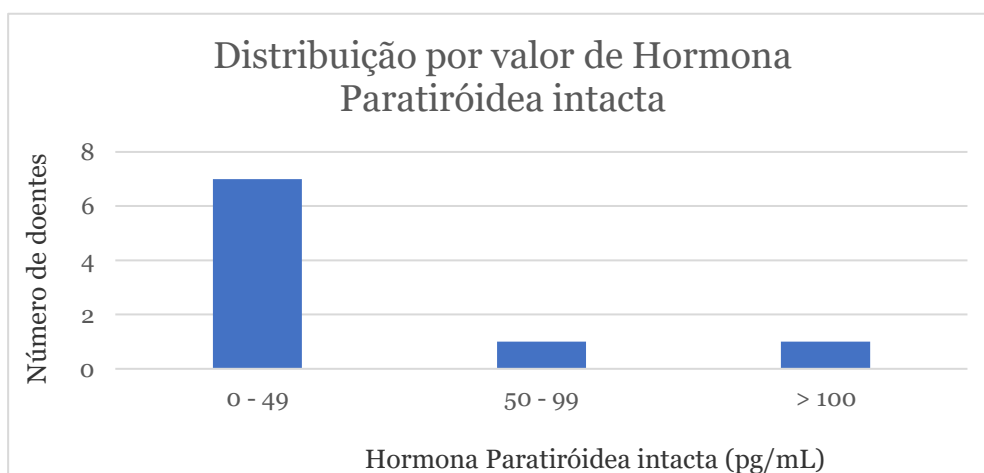
Gráfico 6 - Distribuição dos doentes por valor de cálcio



3.6.3 Hormona Paratiróidea intacta (iPTH)

Relativamente à iPTH, verificou-se que, dos 9 doentes que fizeram esta avaliação, apenas 1 deles (11.1%) apresentou valores mais elevados (hiperparatiroidismo) em comparação com os níveis de referência.

Gráfico 7 - Distribuição dos doentes por valor de hormona paratiróidea intacta

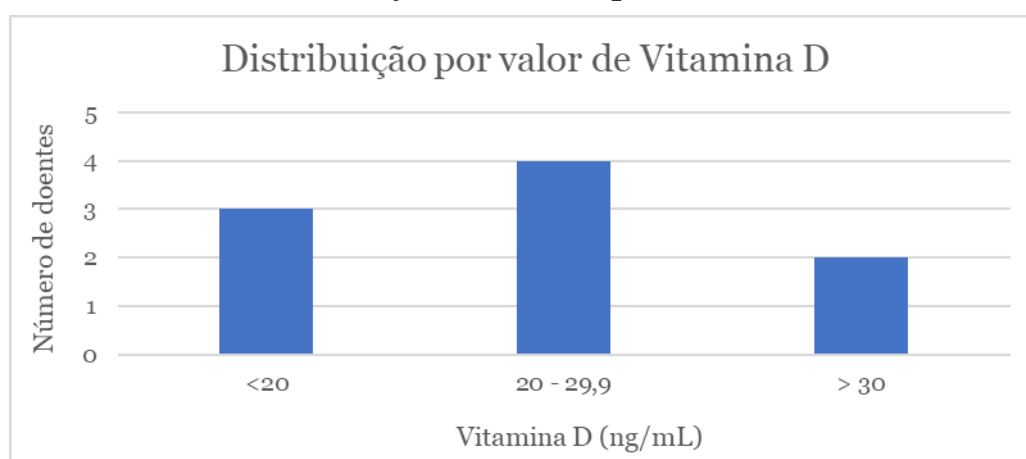


3.6.4 Vitamina D

A Vitamina D, também integrada no estudo do metabolismo ósseo, expôs valores algo discrepantes em torno dos 9 pacientes que fizeram tal avaliação laboratorial em consulta nesta Unidade. Foi possível aferir que 7 pacientes (cerca de 77.8%) exibiram valores diminuídos relativamente àqueles que são considerados dentro da normalidade (acima de 30mg/ml): 3 pacientes apresentavam défices moderados e os demais 4 défices ligeiros.

A média do valor de 25-OH-vitamina D foi de 23.3 ng/ml, sendo o máximo de 41.8 ng/ml e mínimo de 10.5 ng/ml.

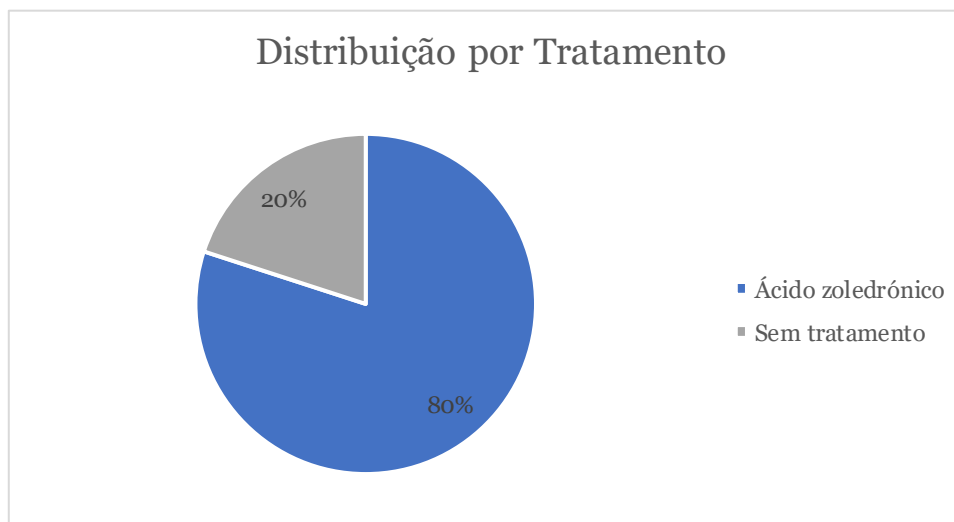
Gráfico 8 - Distribuição dos doentes por valor de vitamina D



3.7 Tratamento

Relativamente ao tratamento, 8 pacientes foram submetidos a tratamento com AZ endovenoso (80%). Os restantes 2 não necessitaram de tal (20%).

Gráfico 9 - Distribuição dos doentes por tratamento



De salientar que neste grupo de 10 doentes, houve necessidade de retratamento de um dos doentes (10%), novamente com AZ, ao fim de 5 anos, por se verificar uma nova elevação dos valores de FA.

3.8 Fosfatase Alcalina atual

Atualmente, através da monitorização da doença a partir da concentração sérica da FA, foi possível constatar que todos os doentes ainda seguidos em consulta apresentam valores normais deste marcador bioquímico, exceção feita ao doente que teve necessidade de retratamento.

3.9 Seguimento

No caso do seguimento atual dos doentes em consulta, 5 doentes (50%) mantêm acompanhamento nesta Unidade. Dos demais, 2 abandonaram a consulta e os restantes 3 tiveram orientação para o médico de família.

Capítulo 4 – Discussão

A prevalência da DOP é muito heterogénea e é amplamente desconhecida em Portugal. Tal acontece pelo facto de terem sido realizados poucos estudos em relação à prevalência, distribuição geográfica e/ou aspetos clínicos desta condição. Contudo, após uma pesquisa exaustiva, a nível nacional, só houve apenas dois estudos realizados nesta área (um de 1987 publicado sob a forma de artigo científico (20) e outro de 2020 sob a forma de *abstract* em congresso internacional (21)). Desta forma, devido à raridade da mesma, a prevalência da DOP em Portugal ainda está por ser determinada.

No estudo publicado em 1987, retrospectivo, que avaliou utentes de 1982 a 1987, com um total de 30 doentes, a idade média foi de 69.3 ± 7.9 anos: a maioria dos doentes (43,3%) tinham idades entre os 71 e 80 anos e apenas 3 doentes (10%) apresentavam mais de 81 anos. Entre os 51 e os 60 anos só havia 5 doentes (16.7%), todos do sexo feminino. Os restantes 9 doentes (30%) tinham idades compreendidas entre os 61 e os 70 anos (20). Por sua vez, o outro estudo mencionado anteriormente foi realizado no Algarve com 12 doentes, onde a idade aquando do diagnóstico rondou os 70.8 anos (21). Neste trabalho levado a cabo na ULSCB a idade média foi de aproximadamente 66.1 anos.

Em ambos os estudos (Algarve e Castelo Branco), foi demonstrada uma predominância masculina. Porém, no trabalho realizado no hospital de Santa Maria – Lisboa, verificou-se uma dominância do sexo feminino, sendo que doze doentes eram do sexo masculino (40%) e dezoito do sexo feminino (60%) (20). Contudo, no Algarve, existe uma maior prevalência da forma polióstótica da doença, com 83%, que não vai de encontro com os dados deste estudo onde a forma monostótica foi a mais prevalente, com 80%. Relativamente ao tratamento com BF, em ambos os trabalhos foi sempre utilizado o AZ e em ambos foram verificados excelentes resultados em termos tanto do controlo da dor óssea como da diminuição dos níveis de FA (21).

Existem variações regionais consideráveis nas características da DOP a nível mundial. Enquanto mais mulheres foram afetadas no Brasil (22), no Japão (23) e na Tunísia (24), este estudo, como já mencionado anteriormente, demonstrou uma maior incidência ao nível do sexo masculino. Predominância masculina foi também reportada na China (25), no Reino Unido (26) e nos EUA (27).

De acordo com a literatura, a incidência da DOP aumenta com a idade, o que está em concordância tanto com este trabalho como com vários estudos realizados em diferentes países, sendo muito rara a apresentação da doença em idades abaixo dos 40.

A título de exemplo, nesta região a idade média ao diagnóstico rondou os 66.1 anos, enquanto na Tunísia a idade média foi de 64,9 anos (24), nos EUA de 69,6 anos (27) e no Reino Unido de 75 anos (26).

Em contraste com algumas investigações, no caso desta região nenhum dos doentes apresentou história familiar positiva relativamente a esta doença. Porém, o tamanho da amostra é reduzido para esta observação. No estudo de Lisboa, apenas um doente apresentou história familiar de DOP (20). Como exemplo, agregação familiar foi observada em 8,2% no Brasil (22) e 6,3% no Japão (23). Esta informação sugere que fatores genéticos podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento desta doença.

A distribuição dos ossos afetados também variou entre os vários países. Na presente investigação, houve uma superioridade ao nível do número de doentes que viram o sacro a ser o local atingido pela doença (5 doentes, 50%) e uma igualdade entre o número de doentes que apresentaram afeição ao nível do íliaco e do fémur (3 doentes cada; 30%, cada grupo). No entanto, tanto na Índia (28), Austrália (29) e Japão (23) a pélvis (íliaco + sacro) foi a área mais atingida pela DOP. Além disso, nesta Unidade o envolvimento monostótico foi predominante, sendo observado em 80% dos pacientes. O mesmo aconteceu na China com 54,4% (25) e na Tunísia com 55,1% (24). Já no caso da Austrália (29), Índia (28) e EUA (27) a forma poliostótica da doença assumiu maior prevalência. Na revisão clínica de 30 casos, a DOP era monostótica em 23,3% dos casos e poliostótica nos restantes 76,7% (20).

Apesar de neste estudo, nenhum doente ser assintomático, que pode ser explicado novamente pela pequena amostra, a literatura atual refere que, na maioria dos casos, esta condição é detetada acidentalmente em pacientes que são sujeitos a investigações radiológicas ou bioquímicas realizadas com outro intuito (15). Como exemplo, na Índia 21% dos participantes eram assintomáticos ao diagnóstico (28) e o mesmo aconteceu com 24,9% dos doentes identificados no Japão (23). Estas estatísticas sugerem que atualmente mais pessoas são rotineiramente rastreadas. Ainda assim, entre os pacientes sintomáticos, a prevalência de dor óssea, um sintoma inicial comum, varia entre 40% a 70% (24), sendo que neste estudo a prevalência foi de 100%. Já no caso do Brasil a prevalência deste sintoma foi de 77.8% (22), no Reino Unido de 66.7% (26) e na Índia de 65.2% (30). No outro trabalho português (Hospital Santa Maria - Lisboa), a consulta inicial foi motivada em 63,3% dos casos por dores ósseas e em 20% por dores articulares, sempre coxalgias. Em 10% dos doentes a DOP foi um achado radiológico ocasional (20).

As complicações da DOP também podem ser uma forma de apresentação desta condição. Para exemplificar esta situação, a frequência de fraturas como um sintoma inicial varia abundantemente entre as várias regiões do globo: desde 3% no Brasil (22) até 19.6% na Índia (30). No entanto, nesta investigação, não houve nenhum caso em que o doente se apresentasse com uma fratura como primeiro sinal da doença.

Em termos diagnósticos, um dos parâmetros mais avaliados são os níveis de FA, que tendencialmente se encontram elevados na maioria dos casos. Na região de Castelo Branco, 50% dos doentes viram este parâmetro aumentado nas suas análises laboratoriais. O mesmo sucedeu na China com 89,7% dos doentes (25), no Japão com 89,6% dos doentes (23) e no Brasil com 70,6% (22). Além disso, neste estudo, o valor médio da FA ao diagnóstico rondou os 160.2 IU/L, enquanto, por exemplo, na Tunísia a média foi de 591 IU/L (24), na Austrália de 221 IU/L (29) e na Turquia de 552 IU/L (31). No trabalho realizado em Lisboa, os valores encontrados de fosfatase alcalina foram de 554.32 ± 537.15 IU/L (20).

De forma a avaliar a extensão da doença, todos os pacientes integrados neste estudo foram submetidos a uma cintigrafia óssea. O mesmo sucedeu com 33,3% dos doentes na Tunísia (24), com 25% na China (25) e com 17,5% no Reino Unido (26). Este exame é ainda útil na monitorização da atividade da doença e da resposta ao tratamento.

Atualmente, os BF são os fármacos mais utilizados para tratar esta condição clínica, pelo facto de serem os agentes antirreabsortivos mais potentes. Na Unidade de Reumatologia da ULSCB, 80% dos doentes foram tratados com AZ endovenoso. Este mesmo tratamento também foi utilizado em 18.2% dos doentes na China (25), em 60% dos doentes na Índia (28) e em 20.4% dos doentes na Tunísia (24). Esta terapêutica veio-se a mostrar extremamente bem-sucedida no controlo dos sintomas e na redução dos níveis de FA. Para demonstrar este efeito, neste estudo todos os doentes normalizaram os valores deste marcador, tendo o mesmo acontecido com 89,3% dos doentes na Turquia (31). Apenas a salientar que ao fim de 5 anos, um doente teve necessidade de retratamento por elevação de FA, sendo que na Turquia também houve recorrência da doença em 16,1% dos casos com necessidade de um novo ciclo de tratamento (31).

Capítulo 5 – Conclusão

Em conclusão, o presente estudo clarificou a existência e as manifestações clínicas da DOP na Unidade de Reumatologia de Castelo Branco, revelando que esta é uma condição clínica muito rara entre a população portuguesa. Além disso, o mesmo estudo demonstrou que a agregação familiar não é óbvia entre os pacientes desta Unidade, sendo que os casos de doença esporádica foram predominantes na sua totalidade. Foi também revelada uma maior incidência da doença ao nível do sexo masculino, bem como uma predominância da forma monostótica da mesma. Quanto às manifestações clínicas prevaleceram as queixas de dor óssea e dor lombar e os BF foram a primeira linha de tratamento. Ainda assim, com este estudo tornou-se visível que, entre vários aspetos, a gestão desta condição clínica nesta Unidade foi consistente com as diretrizes mais recentes publicadas e seguidas na maior parte dos países. No entanto, tanto as características demográficas e de apresentação clínica diferem da maioria dos estudos, o que se pode dever à pequena amostra utilizada.

É ainda importante realçar que este estudo encontrou algumas limitações. Pelo facto de a DOP ser uma doença rara, existe uma falta de dados epidemiológicos extensivos, sendo que este estudo acabou por incluir apenas uma pequena amostra. Adicionalmente, a natureza retrospectiva do estudo fez com que alguma informação específica não estivesse sistematicamente disponível. Foi ainda reportado que duas pessoas abandonaram a consulta e o período de seguimento foi variável, dependendo dos casos. Ainda assim, por falta de alguns possíveis dados nos artigos incluídos ou pela qualidade da literatura, juntos podem ter contribuído por algum possível viés na interpretação das características clínicas da DOP.

Em suma, a DOP efetivamente ocorre na população portuguesa, no entanto a sua prevalência ainda está por ser determinada por um estudo multicêntrico a nível nacional.

Referências Bibliográficas

1. Tuck SP, Walker J. Adult Paget's disease of bone. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(6):568–71.
2. Pereira D, Cunha I, Barcelos A. Artrite psoriática concomitante com doença de paget: A propósito de um caso clínico. *Acta Reumatol Port*. 2014;2014(4):337–41.
3. Griz L, Colares V, Bandeira F. Tratamento da doença de Paget óssea: Importância do ácido zoledrônico. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(5):845–51.
4. Lake D, Science L. Paget's disease. 2015;74(3):623–30.
5. Ralston SH. Paget's disease of bone. *Encycl Endocr Dis*. 2018;50(1):350–5.
6. Catherine C. Goodman, MBA, PT, CBP JH and RTL. *Differential Diagnosis for Physical Therapists*. 6th Editio. 2018. 784 p.
7. Mcclung M. Paget ' s Disease of Bone. 2011;13(December 1899).
8. Griz L, Fontan D, Mesquita P, Lazaretti-Castro M, Borba VZC, Borges JLC, et al. Diagnóstico E Tratamento Da Doença De Paget Óssea. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(6):587–99.
9. Layfield R, Hocking LJ. SQSTM1 and Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int*. 2004;75(5):347–57.
10. Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest*. 2005;115(2):200–8.
11. Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 1991;6(5):495–500.
12. Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;23(4):222–5.

13. Ralston SH, Afzal MA, Helfrich MH, Fraser WD, Gallagher JA, Mee A, 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;22(4):569–77.
14. Layfield R. The molecular pathogenesis of Paget disease of bone. *Expert Rev Mol Med.* 2007;9(27):1–13.
15. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology.* 2004;43(8):955–9.
16. Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC, Lang R, et al. Risedronate in the treatment of paget's disease of bone: An open label, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 1998;13(6):1032–8.
17. Cortis K, Micallef K, Mizzi A. Imaging Paget's disease of bone - From head to toe. *Clin Radiol* [Internet]. 2011;66(7):662–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2010.12.016>
18. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends limiting longterm use of calcitonin medicines. *Press Off* [Internet]. 2012;44(July):2. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/07/WC500130122.pdf
19. European Medicines Agency. Assessment report for calcitonin containing medicinal products. 2013;44(February):44.
20. Branco JC, Matos ACA de, Silva JAC da, Queiroz MV de. Doença Óssea de Paget - Revisão clínica de 30 casos. *Acta Reumatol Port.* 1987;XII Torno:1–100.
21. Sequeira G, Carvalho P, Ribeiro C, Alfaia A. Characterization of Paget's Disease of Bone Patients from the South of Portugal (Algarve and Alentejo) – Clinical and Genetic Aspects [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10) Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/characterization-of-pagets-disease-of-bone-patients-from-the-south-of-portugal-algarve-and-alentejo-clinical-and-genetic-aspects/>

22. Werner De Castro GR, Heiden GI, Zimmermann AF, Morato EF, Neves FS, Toscano MA, et al. Paget's disease of bone: Analysis of 134 cases from an island in Southern Brazil: Another cluster of Paget's disease of bone in South America. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):627–31.
23. Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, Yoshimura N, Takata S, Zamma M, et al. Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(3):186–90.
24. Maatallah K, Rahmouni S, Miladi S, Rouached L, Ferjeni H, Fazaa A, et al. Paget's disease of bone in Tunisia: A study of 69 patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020;24(5):422–7.
25. Wang QY, Fu SJ, Ding N, Liu SY, Chen R, Wen ZX, et al. Clinical features, diagnosis and treatment of Paget's disease of bone in mainland China: A systematic review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):645–55.
26. Van Staa TP, Selby P, Leufkens HGM, 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;17(3):465–71.
27. Wermers RA, Tiegs RD, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Melton LJ. Morbidity and mortality associated with Paget's disease of bone: A population-based study. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):819–25.
28. Cherian KE, Kapoor N, Shetty S, Jebasingh FK, Asha HS, Hephzibah J, et al. Paget's Disease of Bone: An Entity Still Exists in India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*; 2018. p. 5.
29. Walsh JP, Attewell R, Stuckey BGA, Hooper MJ, Wark JD, Fletcher S, et al. Treatment of Paget's disease of bone: A survey of clinical practice in Australia. *Bone.* 2008;42(6):1219–25.
30. Anjali NT, Rajaratnam S, Shanthly N, Oommen R, Seshadri MS. Paget's disease of bone: Experience from a centre in Southern India. *J Assoc Physicians India.* 2006;54(JULY):525–9.
31. Gogas Yavuz D, Ayturk S, Cetinkalp S, Bayraktar F, Kulaksizoglu M, Hekimsoy Z, et al. Clinical and demographic aspects of Paget disease of bone: A multicentric study from Turkey. *Eur J Rheumatol.* 2021;8(3):156–61.

Anexos

Anexo 1 | Parecer da Comissão de Ética da ULS de Castelo Branco (página 1)



Unidade Local de Saúde
Castelo Branco, EPE

Comissão de Ética da ULS de Castelo Branco

Exmo. Senhor

Tiago Rei Miranda

Sua Referência	Sua comunicação	Nº/Ofício - Data
		08/10/2021

Assunto	
	Pedido de parecer para a realização do estudo “caracterização da doença óssea de Paget em doentes seguidos numa Unidade do Centro de Portugal

Na resposta indicar a nossa referência. Em cada ofício tratar apenas um assunto.

Para conhecimento e devidos efeitos, junto se anexa cópia do parecer da Comissão de Ética da ULSCB, EPE, datado de 21 de janeiro de 2022, e homologado pelo Conselho de Administração da ULSCB, E.P.E, no dia 4 de fevereiro de 2022.

Com os melhores cumprimentos,

O Serviço de Investigação, Formação e Ensino da ULSCB, EPE

O Gabinete de Comissões/Técnicas da ULSCB, EPE

SIFE - ULSCB
Coordenadora Técnica

Dra. Maria Helena Lopes

Anexo 2 | Parecer da Comissão de Ética da ULS de Castelo Branco (página 2)



Documento: Submissão de pedido de parecer para realização de estudo para trabalho de investigação de Mestrado

Assunto: Pedido de parecer para a realização do estudo "Caracterização da Doença Óssea de Paget em doentes seguidos numa Unidade do Centro de Portugal – Aspectos clínicos e demográficos"

Requerente: Tiago Miguel Rei Miranda

Título: "Caracterização da Doença Óssea de Paget em doentes seguidos numa Unidade do Centro de Portugal – Aspectos clínicos e demográficos" cujo objectivo consiste na avaliação e caracterização dos parâmetros demográficos, clínicos, bioquímicos, imagiológicos e tratamento de pacientes com o diagnóstico da doença óssea de Paget.

Investigador: Tiago Miguel Rei Miranda (investigador principal)

Orientador do Estudo: Pedro Miguel Martins Azevedo Abreu

População do Estudo: 12 doentes com o diagnóstico de Doença Óssea de Paget

Serviço onde decorre o estudo: Serviço de Reumatologia

Data do pedido: Datado no HAL a 08-10-2021

A Comissão de Ética da ULSCB, EPE, concorda com a aplicação do referido estudo desde que seja mantida a confidencialidade dos sujeitos do mesmo e todos os princípios éticos inerentes ao processo de investigação sejam respeitados.

ULS de Castelo Branco, E.P.E., 21 de janeiro de 2022

A Comissão de Ética