



**PROTOCOLO CLÍNICO
E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS**

TRATAMENTO DA DOENÇA DE PAGET ÓSSEA

MAIO | 2011

**PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS**
TRATAMENTO DA DOENÇA DE PAGET ÓSSEA
MAIO | 2011

GOVERNADOR DO ESTADO
JAQUES WAGNER

SECRETÁRIO DA ADMINISTRAÇÃO
MANOEL VITÓRIO DA SILVA FILHO

REALIZAÇÃO

COORDENADOR GERAL
SONIA MAGNÓLIA LEMOS DE CARVALHO

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE SAÚDE

COORDENAÇÃO
CRISTIANE MÁRCIA VELOSO DE CARVALHO LOPES

COORDENAÇÃO DE PRODUTOS
NADJA NARA REHEM DE SOUZA

COORDENAÇÃO DE ASSISTÊNCIA
MARIA CONCEIÇÃO QUEIROZ RICCIO

EQUIPE EXECUTORA

COORDENAÇÃO DE PRODUTOS
LORENNA MOTTA SOUZA
MARIANA CAMPOS LIMA ALMEIDA
MORJANA FRANCO DE FREITAS NUNES

SUPORTE ADMINISTRATIVO
JOSE CARLOS DA SILVA
RODRIGO SANTOS SILVA MOREIRA

BAHIA, SECRETARIA DA ADMINISTRAÇÃO.
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA
DE PAGET ÓSSEA. 1ª ED.
SALVADOR: SAEB/CGPS, 2011.

15P.

1. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA TRATAMENTO
DA DOENÇA DE PAGET ÓSSEA. PLANSERV.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	5
3. CLASSIFICAÇÃO CID 10.....	6
4. DIAGNÓSTICO.....	6
5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO PROTOCOLO DE TRATAMENTO.....	6
6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NO PROTOCOLO DE TRATAMENTO	7
7. TRATAMENTO	7
7.1. MEDICAMENTO E APRESENTAÇÃO.....	8
7.2. ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO.....	8
7.3. BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO CLÍNICO.....	8
7.4. MONITORIZAÇÃO.....	8
7.5. RETRATAMENTO	9
8. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	9
REFERÊNCIAS	10
ANEXOS	11
ANEXO I LISTA DE DOCUMENTOS	11
ANEXO II PLANO TERAPÊUTICO – DOENÇA DE PAGET ÓSSEA	12
ANEXO III RELATÓRIO EVOLUÇÃO CLÍNICA – DOENÇA DE PAGET ÓSSEA	13
ANEXO IV TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO - DOENÇA DE PAGET ÓSSEA.....	14

1. INTRODUÇÃO

A doença de Paget óssea é um distúrbio localizado que afeta extensas áreas do esqueleto em virtude de maior remodelagem óssea, causando um aumento de tamanho anormal e tornando os ossos mais frágeis. Este distúrbio pode acometer qualquer osso, sendo com mais frequência na pélvis, fêmur, crânio, tíbia, coluna vertebral, clavícula e úmero.

Na doença de Paget, a excessiva reabsorção óssea osteoclástica, seguida secundariamente de aumento da atividade osteoblástica, leva à substituição do osso normal por osso desorganizado, aumentado, e com estrutura enfraquecida, propensa a deformidades e fraturas, resultando em anormalidade da arquitetura óssea.

Considerada a segunda doença osteometabólica mais comum, sua incidência é difícil de ser estimada, uma vez que na maioria dos casos ela é assintomática. A prevalência da doença é maior em homens e aumenta com a idade. A incidência de radiografias esqueléticas positivas em maiores de 55 anos é de 2,5% nos homens e 1,6% nas mulheres.

A etiologia da doença de Paget é desconhecida, porém sabe-se que há influência de fatores genéticos e de fatores virais que desempenham papel importante na fisiopatologia.

2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença de Paget é habitualmente assintomática. Os sintomas variam de acordo com a extensão e com a atividade da doença, além da relação do osso pagético com estruturas adjacentes. Contudo, podem aparecer sintomas como rigidez das articulações e cansaço, com piora à noite. O aumento dos ossos pode comprimir os nervos causando dor e levando à deformidade óssea. O osso anormal é mais propenso a sofrer fraturas, e em menos de 1% dos pacientes evolui para câncer.

As complicações da patologia envolvem, além do aumento do risco de fraturas, cefaléia, perda auditiva, nos casos de comprometimento do osso temporal, compressão de raízes nervosas ou medula espinhal por envolvimento da coluna vertebral. Complicações cardiovasculares podem ocorrer devido ao estado de alto débito e aumento de volume do coração.

3. CLASSIFICAÇÃO CID 10

M88 - Doença de Paget do osso (osteíte deformante);

M88.0 - Doença de Paget do crânio;

M88.8 - Doença de Paget de outros ossos;

M88.9 - Doença de Paget de osso não especificado.

4. DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

Pacientes com dor ou deformidades ósseas devem ser investigados quanto à possibilidade de doença de Paget.

Diagnóstico laboratorial

Alterações em marcadores do metabolismo ósseo, como aumento da fosfatase alcalina (ALP) e da excreção urinária de hidroxiprolina.

Diagnóstico por exames de imagem

O diagnóstico deverá ser confirmado pelo exame radiológico das áreas comprometidas. Os achados característicos incluem aumento de tamanho e deformidade óssea, lesões osteolíticas e escleróticas.

A cintilografia óssea, apesar de ser pouco específica, tem alta sensibilidade quando comparada à radiografia e possibilita, além do diagnóstico, avaliar a extensão completa da doença, incluindo as lesões assintomáticas.

Biópsia óssea é útil para diferenciar Doença de Paget de tumores secundários, tais como metástase de câncer de mama ou de próstata e de outras displasias ósseas esclerosantes.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Pacientes com doença de Paget, diagnóstico confirmado por exame de imagem, que apresentarem uma das seguintes condições:

- sintomáticos: dor óssea ou articular, fraturas, deformidades ósseas, cefaléia por acometimento dos ossos do crânio, complicações neurológicas;

- assintomáticos com lesões consideradas de risco para complicações em função de sua localização. São consideradas de risco as lesões da base do crânio (risco de perda auditiva ou outras complicações neurológicas), vértebras (risco de complicações neurológicas) e ossos longos (risco de fraturas, deformidades e osteoartrose);
- candidatos a cirurgia eletiva de sítio pagético, para prevenir sangramento excessivo;
- hipercalcemia quando relacionada à atividade da doença.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NO PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Não deverão ser incluídos no Protocolo de Tratamento pacientes com uma das seguintes características:

- Não preenchimento de um dos critérios de inclusão supracitados;
- Pacientes com comprometimento renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min);
- Não adesão ao Termo de Consentimento Informado (Anexo IV).

7. TRATAMENTO

O tratamento da doença de Paget objetiva a restauração do metabolismo ósseo normal, alívio da dor óssea e prevenção das complicações futuras, em particular deformidade óssea, osteoartrites secundárias, fraturas e compressão de estruturas nervosas. As drogas utilizadas no tratamento são drogas antiabsortivas – bifosfonatos e calcitonina.

A administração de calcitonina possibilita o controle da dor, redução dos marcadores do metabolismo ósseo e melhora das lesões líticas. Os principais tipos são a calcitonina do salmão e a humana. Embora não haja estudos controlados comparando a calcitonina aos bisfosfonados, seu uso está praticamente restrito aqueles pacientes que não toleram os bisfosfonados. A normalização da fosfatase alcalina é incomum e só ocorre em pacientes com pequeno aumento de *turnover* ósseo. Outro fator limitante é que após a suspensão da droga, a supressão da atividade da doença não persiste por longo tempo.

Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato que diminuem a reabsorção óssea através da redução da atividade dos osteoclastos. Além disso, diminuem o número de osteoclastos por indução de apoptose. São drogas que apresentam diferenças em termos de eficácia e que tem como característica comum a pouca absorção pelo trato gastrointestinal. Têm também o potencial de induzir ulceração esofágica, refluxo e, raramente perfuração quando administrados por via oral. São considerados como tratamento de primeira escolha. Os

bifosfonatos intravenosos oferecem maior potência, biodisponibilidade e evitam os efeitos colaterais do trato gastrointestinal, levando a uma maior adesão ao tratamento.

Dentre os bifosfonatos intravenosos com indicação em bula para Doença de Paget óssea, o zoledronato parece ser o mais potente e possui maior potencial de remissão. Estudo comparativo demonstrou maior eficácia do ácido zoledrônico em relação ao pamidronato. Outra vantagem é que o zoledronato pode ser infundido em tempo curto (cerca de 15 a 20 minutos) e volume (soro fisiológico ou glicosado) de 100 mL. Uma infusão venosa de 5 mg normaliza a fosfatase alcalina em cerca de 90 % dos pacientes após 6 meses e o efeito terapêutico persiste por um período adicional de 6 meses na maioria dos pacientes. Não é aconselhável seu uso em pacientes com comprometimento renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min).

Devido ao rápido início do efeito do ácido zoledrônico no remodelamento ósseo, hipocalcemia transiente, algumas vezes sintomática, pode se desenvolver e atingir o máximo geralmente em dez dias após a infusão de zoledronato. Para reduzir o risco de hipocalcemia todos os pacientes devem receber suplementação de cálcio e vitamina D pelo menos nos dez primeiros dias após a infusão do medicamento. Hipocalcemia pré-existente deve ser tratada por administração adequada de cálcio e vitamina D antes do início da terapia com zoledronato.

7.1. MEDICAMENTO E APRESENTAÇÃO

Zoledronato: frasco ampola 5mg/100mL.

7.2. ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Zoledronato: 5mg por via intravenosa, dose única uma vez ao ano.

7.3. BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO CLÍNICO

- melhora dos sintomas;
- redução dos marcadores do metabolismo ósseo: fosfatase alcalina sérica;
- normalização da hipercalemia.

7.4. MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento da doença de Paget envolve avaliação clínica, exames de imagem e avaliação de marcadores do metabolismo ósseo.

Considera-se remissão quando se atinge níveis normais dos marcadores bioquímicos, como a fosfatase alcalina e remissão parcial, quando há queda de mais de 50 -75%, 3 a 6 meses após o curso de tratamento.

A fosfatase alcalina deve ser medida a cada 2 meses, durante os 6 primeiros meses, para avaliar a resposta ao tratamento. Uma redução de 25% na fosfatase alcalina representa boa resposta ao tratamento. Após o período inicial poderá ser avaliada 1 – 2 vezes ao ano de acordo com a evolução clínica, um novo tratamento deverá ser feito se a fosfatase alcalina estiver acima do normal ou acima do nadir prévio.

Controle radiológico das lesões envolvendo crânio e ossos longos devem ser realizados a cada 6 – 12 meses.

É necessário o controle de creatinina sérica por não se recomendar o uso de bifosfonatos em pacientes com depuração (*clearance*) de creatinina < 30 mL/min.

Devido à possibilidade de ocorrer osteonecrose (principalmente de mandíbula) pacientes que receberem terapia com bifosfonatos devem ser informados da possibilidade de desenvolverem osteonecrose após tratamento dentário de rotina. Deve-se chegar a um consenso entre o paciente, o odontólogo e o médico assistente antes de dar início a terapia dentária. A maioria dos relatos referem-se a pacientes com câncer seguido de extrações de dentes ou outras cirurgias dentárias. Osteonecrose de mandíbula tem fatores de risco múltiplos bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por ex. quimioterapia, radioterapia, corticosteróides) e condições co-mórbidas (por ex. diabetes mellitus, anemia, coagulopatias, infecção, doença oral pré-existente). Embora não possa ser determinada a causalidade, é prudente evitar cirurgias dentárias, pois a recuperação pode ser prolongada.

7.5. RETRATAMENTO

Retratamento está indicado se após um ano houver persistência dos sintomas da doença de Paget ou recidiva bioquímica.

8. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

O Termo de Consentimento Informado (TCI) tem por objetivo o comprometimento do paciente (ou seu responsável legal) e de seu médico com o tratamento. Deve ser assinado por ambos após ter sido lido pelo paciente e/ou seu responsável legal e esclarecidas todas as dúvidas com o médico. Este se responsabiliza pelo esclarecimento das informações relativas a benefícios e potenciais riscos, e o paciente explicita sua compreensão e concordância com o tratamento. A concordância e a assinatura do TCI constituem condição indispensável para a realização do tratamento.

REFERÊNCIAS

- ACLASTA: ácido zoledrônico. Marco A. J. Siqueira. Novartis Biociências S.A. Bula de medicamento.
- AMARAL, D. T.; PERNAMBUCO, A. C. A.; JOSÉ, F. F. Doença de Paget do Osso. Einstein, 6 (supl 1), 2008.
- BANDEIRA, F.; COLARES, V.; GRIZ, L. Tratamento da Doença de Paget Óssea: Importância do Ácido Zoledrônico. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, v. 50, n. 5, 2006.
- FERREIRA JUNIOR, C. D.; CASADO, P. L.; BARBOZA, E. S. P. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na Odontologia. Periodontia, v.17, n. 04, 2007.
- GRIZ, L.; CALDAS, G.; BANDEIRA, F. Doença de Paget. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Colégio Brasileiro de Radiologia. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. São Paulo, 2004.
- MERLOTTI, D.; GENNARI, L. ET AL. Comparison of different intravenous bisphosphonates regimens for Paget disease of bone. J Bone Miner Res, v. 11, n 2, 2007.
- MIGLIARATI ET AL. O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos. Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. Jada, v.6, n. 3, 2006.
- SILVERMAN, S.L. Pageat Disease of Boné. Therapeutic Options. Journal of Clinical Rheumatology, v. 14, n. 5, 2008.
- TANAKA ET AL. Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 24, 2006.
- VOKES, T. J.; FAVUS, M. J. Doença de Paget e outras displasias ósseas. In: BRAUNWALD, E.; FAUCI, A.S.; KASPER, D.L.; HAUSER, S.L.; LONGO, D.L.; JANESON, J.L.; LOSCALZO, J. (eds). Harrison Medicina Interna. 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2008. p. 2408-2411.

ANEXOS

ANEXO I LISTA DE DOCUMENTOS

Lista de documentos para solicitação inicial

1. Plano Terapêutico devidamente preenchido e assinado pelo médico assistente;
2. Cópia de exame radiológico das áreas comprometidas (até 1 ano de realizado);
3. Cópia de laudo de cintilografia óssea (até 1 ano de realizado);
4. Cópia de exames laboratoriais: creatinina sérica, fosfatase alcalina e dosagem de cálcio (até dois meses de realizado);
5. Termo de Consentimento informado assinado pelo paciente e pelo médico assistente.

Lista de documentos para retratamento

1. Relatório de Evolução Clínica;
2. Cópia de exame radiológico das áreas comprometidas (realizado 1 ano após última administração do bifosfonato);
3. Cópia de laudo de cintilografia óssea (realizado 1 ano após última administração do bifosfonato);
4. Cópia de exames laboratoriais: creatinina sérica, fosfatase alcalina e dosagem de cálcio (até dois meses de realizado);

ANEXO II

PLANO TERAPÊUTICO – DOENÇA DE PAGET ÓSSEA



Plano Terapêutico – Doença de Paget Óssea

Caro (a) Doutor (a), solicitamos as informações abaixo relacionadas, para orientação dos auditores médicos do PLANSERV, sobre o procedimento terapêutico indicado para nosso (a) beneficiário (a).

I - Identificação do Médico Assistente

1. Nome	2. CRM	3. Celular
4. Reumatologista? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Residência em Reumatologia <input type="checkbox"/> Título de Especialista ABM/SBR		5. Telefone
1. Declaro que sou responsável pela supervisão deste tratamento e prestarei ao beneficiário, à vigilância sanitária e à equipe envolvida na administração do medicamento as informações médicas que se fizerem necessárias. 2. Autorizo os auditores médicos do PLANSERV a consultarem o prontuário médico mantido no meu serviço para informações complementares. 3. A critério médico o beneficiário poderá ser contatado para maiores esclarecimentos.		

II - Identificação do Paciente

1. Nome do Paciente	2. Telefone
---------------------	-------------

III – Histórico do Tratamento

Data do Diagnóstico		
Medicamento	Posologia	Período
1.		Mês/Ano / a /
2.		Mês/Ano / a /
3.		Mês/Ano / a /
4.		Mês/Ano / a /

IV Registro de Exames

Exames	Valor	Data da realização
1. Fosfatase Alcalina (U/L):		/ /
2. Calcemia (mg/dL):		/ /
3. Creatinina (mg/dL):		/ /

V – Descrever sucintamente principais manifestações e complicações relacionadas a Doença de Paget

VI – Doenças Associadas:

VII – Prescrição Médica de Agente Biológico

Medicamento:	Posologia:

Assinatura e carimbo do médico assistente: _____ Data: _____

Para iniciar tratamento anexar a este relatório:

1. Cópia de exame radiológico das áreas comprometidas (até 1 ano de realizado);
2. Cópia de laudo de cintilografia óssea (até 1 ano de realizado);
3. Cópia de exames laboratoriais: creatinina sérica, fosfatase alcalina e dosagem de cálcio;
4. Termo de Consentimento informado assinado pelo paciente e pelo médico assistente.

ANEXO III

RELATÓRIO EVOLUÇÃO CLÍNICA – DOENÇA DE PAGET ÓSSEA



Relatório Evolução Clínica – Doença de Paget Óssea

Caro (a) Doutor (a), solicitamos informações adicionais para orientação dos auditores médicos do PLANSERV quanto à continuidade do procedimento terapêutico indicado para nosso (a) beneficiário (a):

I - Identificação do Médico Assistente

1. Nome	2. CRM	3. Celular
4. Reumatologista? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Residência em Reumatologia <input type="checkbox"/> Título de Especialista ABM/SBR		5. Telefone
1. Declaro que sou responsável pela supervisão deste tratamento e prestarei ao beneficiário, à vigilância sanitária e à equipe envolvida na administração do medicamento as informações médicas que se fizerem necessárias. 2. Autorizo os auditores médicos do PLANSERV a consultarem o prontuário médico mantido no meu serviço para informações complementares. 3. A critério médico o beneficiário poderá ser contatado para maiores esclarecimentos.		

II - Identificação do Paciente

1. Nome do Paciente	2. Telefone
---------------------	-------------

III – Registro de exames

Exames	Valor	Data da Realização
1. Fosfatase Alcalina (U/L):		
2. Calcemia (mg/dL):		
3. Creatinina (mg/dL):		

IV – Descrever sucintamente evolução das principais manifestações e complicações apresentadas relacionadas a Doença de Paget.

--

V – Prescrição

Medicamento:	Posologia:
--------------	------------

Assinatura e carimbo do médico assistente: _____ Data: _____

Para re tratamento anexar a este relatório: Cópia de exame radiológico das áreas comprometidas (realizado 1 ano após última administração do bifosfonato); Cópia de laudo de cintilografia óssea (realizado 1 ano após última administração do bifosfonato); Cópia de exames laboratoriais: creatinina sérica, fosfatase alcalina e dosagem de cálcio (até dois meses de realizado);

ANEXO IV

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO - DOENÇA DE PAGET ÓSSEA

Eu (nome do (a) paciente), abaixo identificado (a) e firmado (a), declaro ter sido informado (a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais, relacionados ao uso do medicamento Zoledronato para o tratamento da doença de Paget.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado (a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- Melhora dos sintomas;
- Redução dos marcadores do metabolismo ósseo: fosfatase alcalina sérica;
- Normalização da hipercalcemia (quanto presente);
- Redução do risco de fraturas.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos: medicamentos classificados na gestação como categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos); risco de ocorrência dos seguintes efeitos colaterais: febre, calafrios, dores musculares e nas articulações, dor de cabeça, mal estar, diarreia, náusea, tontura, espasmos musculares, sensação de formigamento ou dormência especialmente na região da boca, respiração ofegante. Hipocalcemia transitória, algumas vezes sintomática, pode se desenvolver e atingir o máximo geralmente em 10 dias após infusão de Zoledronato.

Devido à possibilidade de ocorrer osteonecrose (principalmente de mandíbula), antes de dar início a terapia odontológica entrei em consenso com meu cirurgião dentista e médico assistente.

Em caso de irite, inflamação da íris (parte colorida do olho), devo consultar um oftalmologista sobre a continuidade do tratamento.

Estou ciente de que posso suspender este tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Planserv a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Idade:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico		Data:
Observações:		

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.