

Protocolo Clínico e Diretrizes  
Terapêuticas para Doença de  
Paget – osteíte deformante

Abril/2019



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contraindicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.



O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **APRESENTAÇÃO**

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Paget – osteíte deformante foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 74ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Os membros da CONITEC presentes na 74ª reunião do plenário, realizada nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.



## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA DOENÇA DE PAGET – OSTÉITE DEFORMANTE

### 1 INTRODUÇÃO

Doença de Paget Óssea (DPO), também conhecida como osteíte deformante (do inglês, *Osteitis Deformans*), é uma doença óssea hipermetabólica que acomete um (monostótica) ou mais (poliostótica) ossos e se caracteriza por áreas de reabsorção óssea aumentada mediada por osteoclastos, seguida de reparo ósseo osteoblástico desorganizado (1,2). Apesar de não ser uma doença genética, a história familiar está presente em cerca de 5-40% dos casos e existem mutações em genes que aumentam a suscetibilidade para o seu desenvolvimento (1,2,3). Além disso, algumas infecções virais também tem sido alvo de investigação como possíveis agentes patogênicos (1).

Como consequência desse processo, há desestruturação da arquitetura nos tecidos ósseos acometidos, o que resulta em aumento de volume e maior fragilidade óssea, que podem se manifestar com dor, fraturas, deformidades ou compressão de estruturas vasculares e nervosas (2,3). Transformação neoplásica das lesões (especialmente osteossarcoma) ocorre raramente (menos de 1% dos pacientes) (1,2). A doença costuma acometer ossos do crânio, pelve, vértebras, fêmur e tíbia (2,3).

A DPO acomete homens e mulheres e sua prevalência aumenta com a idade (raramente se manifesta antes dos 40 anos) (1,3). É uma doença mais comum nos países da Europa ocidental, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia com taxas de prevalência que variam de 0,7 a 4,6% (1). No Brasil, um estudo realizado em Recife observou uma prevalência em adultos maiores de 45 anos de 0,68% e uma incidência de 50,3 por 1.000 pessoas-ano (2,4). As características epidemiológicas e apresentação clínica parecem ser semelhantes nos pacientes brasileiros com aquelas descritas na literatura internacional (2,3).

### 2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M88.0 - Doença de Paget do crânio
- M88.8 - Doença de Paget de outros ossos

### 3 DIAGNÓSTICO



A DPO é frequentemente descoberta por achados incidentais, como aumento da fosfatase alcalina em pacientes sem doenças hepatobiliares ou outras doenças ósseas, ou por alterações sugestivas de DPO em exame radiológico feito por outro motivo (1,2).

### **3.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA**

A maioria dos pacientes é assintomática. Quando presentes, as manifestações clínicas mais frequentes são dores e deformidades ósseas, que podem se manifestar por fraturas ou compressão de estruturas adjacentes (por exemplo, nervo e vasos sanguíneos) (1,2). A dor óssea é o sintoma mais frequente, sendo normalmente de leve a moderada intensidade e descrita como profunda. Pode haver relato de piora a noite. Além disso, pode haver dor por osteoartrose em articulações adjacentes a ossos acometidos pela DPO. A deformidade óssea é a segunda manifestação clínica mais comum, sendo os locais mais acometidos a tíbia e a o fêmur (1,2).

Em decorrência do hipermetabolismo tecidual, pode haver calor e rubor sobre os ossos acometidos. Cefaleia, perda auditiva por comprometimento do osso temporal, compressão de raízes nervosas ou medula espinhal por envolvimento da coluna vertebral são complicações que podem ocorrer na DPO. Dentre todas essas, a perda auditiva é a mais comum e parece estar relacionada a um dano coclear (1,3). Insuficiência cardíaca de alto débito e transformação neoplásica das lesões são manifestações muito raras da doença (1,2).

### **3.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL**

Os achados laboratoriais são decorrentes do aumento da reabsorção e acreção óssea em consequência da ação de osteoblastos e osteoclastos. A fosfatase alcalina sérica (FAs), assim como a FA óssea (FAo) e as moléculas de propeptídioprocólágeno tipo C-terminal (P1CP) e propeptídioprocólágeno tipo 1 N-terminal (P1NP) estão usualmente elevadas em pacientes com DPO e medem produtos da formação óssea, dependente da ação dos osteoblastos. Os marcadores da reabsorção óssea dos osteoclastos são a hidroxiprolina urinária, a deoxipiridinolina (D-Pyr), as piridinolinas, N-telopeptídeo (NTX) e moléculas de degradação do colágeno C-telopeptídeo (CTX) tipo I e tipo II. Esses diversos marcadores do metabolismo ósseo já foram comparados em uma metanálise que demonstrou que a elevação de todos eles está relacionada com atividade da doença, não havendo diferença entre eles (5). Por essa razão, recomenda-se utilizar a dosagem de FAs como marcador de atividade da doença (1). Os níveis de FAs são usualmente adequados para avaliar e acompanhar a atividade da doença e a resposta ao tratamento, sem necessidade dos outros marcadores.



Dosagens de cálcio sérico para descartar hiperparatireodismo e exclusão de doenças hepatobiliares com avaliação de aspartato-aminotransaminase (AST/TGO), alanina-aminotransferase (ALT/TGP) e bilirrubinas total e frações são recomendadas (1). Nos pacientes com hipercalcemia, o paratormônio (PTH) deve ser dosado para afastar-se hiperparatireoidismo.

### **3.3 EXAMES DE IMAGEM**

A cintilografia óssea permite verificar a extensão da doença, localizando áreas de aumento da atividade metabólica. As áreas acometidas devem ser radiografadas. O uso de radiografias simples para diagnóstico, em substituição à cintilografia óssea, já foi avaliado e a investigação radiográfica pode iniciar pelo abdômen, crânio com ossos da face e tíbias bilateralmente (6). Essa estratégia diagnóstica até 93% dos pacientes com DPO e pode ser uma alternativa em locais onde a cintilografia não está disponível. Os achados característicos são hiperostose (aumento da espessura da cortical), osteoesclerose (desorganização e espessamento das trabéculas) e expansão óssea, sendo necessária a presença de pelo menos um dos achados (1,2,6). Tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear podem auxiliar na avaliação de complicações associadas à DPO (compressão de estruturas vasculares ou nervosas, suspeita de neoplasia), mas não se recomenda a sua utilização rotineira na avaliação de pacientes com DPO (1,7).

### **3.4 BIÓPSIA ÓSSEA/EXAME ANATOMOPATOLÓGICO**

A biópsia óssea é muito raramente necessária, estando indicada apenas quando houver incerteza quanto ao diagnóstico (por exemplo, quando neoplasia for um diagnóstico alternativo possível) (1,2). Os achados anatomopatológicos de DPO são arquitetura óssea desorganizada com grupamentos de osteoclastos grandes e hipermultinucleados (1,2).

## **4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico radiológico de DPO e pelo menos um dos seguintes critérios:

- fosfatase alcalina no soro acima do valor de referência;
- hipercalcemia com PTH normal/baixo;
- dor óssea em área acometida;
- síndrome neurológica ou vascular decorrente de compressão por tecido ósseo acometido;
- acometimento de ossos longos em membros inferiores, da base do crânio e de vértebras, comprovado por exame de imagem;





- fratura óssea em tecido acometido; ou
- plano de intervenção cirúrgica em tecido ósseo acometido.

## 5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem um dos seguintes critérios:

- aumento do cálcio sérico (hipercalcemia) e PTH acima do limite superior do valor de referência dos métodos; ou
- intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos preconizado neste protocolo.

## 6 TRATAMENTO

O tratamento da DPO tem por objetivo melhorar os sintomas de dor e evitar complicações crônicas decorrentes de compressão de estruturas adjacentes ou fraturas ósseas, sendo feito com bisfosfonados, orais ou intravenosos (IV), ou calcitonina (2,8).

Pacientes com doença sintomática e ativa devem ser tratados, mesmo que a FAs esteja normal (2). Tratamento para pacientes com doença assintomática comprovada deve levar em conta a localização da doença e a presença de comorbidades, ou seja, doença bioquimicamente ativa em locais onde complicações podem acontecer, como no crânio, coluna, ossos de suporte e lesões contíguas a articulações. Em outros locais, é razoável iniciar o tratamento se a FAs estiver de 2 a 4x maior que o limite superior do normal. Em pacientes com lesão única e sem alterações bioquímicas, sugere-se a avaliação cintilográfica e acompanhamento anual para sinais de progressão da doença. Há ainda indicação de tratamento para pacientes com DPO com planejamento de cirurgia no local da lesão óssea para evitar sangramentos excessivos ou para os raros pacientes com hipercalcemia por imobilização e doença poliostótica (multifocal) (1,2).

A calcitonina foi o primeiro tratamento utilizado em pacientes com DPO e ela atua sobre os receptores de calcitonina nos osteoclastos. Por ter curto tempo de ação, desenvolver tolerância e apresentar perfil de efeitos adversos desfavorável, a calcitonina deve ser reservada para aqueles pacientes que não toleram ou tem contraindicações ao uso dos bisfosfonados (1,2).

Os bisfosfonatos são inibidores potentes da reabsorção óssea caracteristicamente aumentada nesta doença, com grande afinidade pela hidroxiapatita. Os osteoclastos são o principal alvo destes medicamentos. Com o seu uso há diminuição substancial dos índices bioquímicos da atividade da doença e melhora sintomática importante. Os níveis séricos de FAs diminuem e há melhora radiológica e cintilográfica das lesões, com melhora da dor e das deformidades ósseas. Há relação



positiva entre a resposta bioquímica inicial ao medicamento e a duração da remissão alcançada, mas não há relação positiva entre o prolongamento do tratamento e a remissão mais longa. A supressão efetiva e sustentada da atividade dos osteoclastos com intensidade e tempo suficientes, prevenirá recrutamento de novos osteoclastos doentes com eventual destruição da população anormal. O controle em longo prazo da atividade da doença é uma meta importante do tratamento pela possibilidade de redução das complicações futuras (deformidades, fraturas e degeneração articular óssea) (1,2).

Dentre os bisfosfonados, o alendronato, o pamidronato, o risedronato e o ácido zoledrônico (ZOL) são empregados no tratamento da DPO (2,8). Para o controle da dor, paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) também podem ser utilizados (1).

Em ensaio clínico randomizado, o uso de alendronato foi superior ao do placebo no controle da atividade da DPO, aferida por redução nos níveis de fosfatase alcalina e melhora radiológica (9). Da mesma forma, risedronato (10) e pamidronato (11) também se mostraram efetivos no controle da atividade da doença, e risedronato foi superior ao bisfosfonado de primeira geração etidronato no controle de sintomas dolorosos e da atividade da doença (12). Ensaio clínico randomizado, comparando o uso de alendronato oral ou pamidronato intravenoso no controle da DPO, demonstrou superioridade do alendronato sobre pamidronato no controle da atividade da doença em 1 ano de seguimento (86% *versus* 56%,  $p = 0,02$ ) (13). Em duas recentes séries de casos japonesas, o uso de risedronato (17,5 mg por dia, por 8 semanas) mostrou resultados limitados (14,15).

O ZOL é um bisfosfonato heterocíclico, portador de nitrogênio, com potência antireabsortiva pelo menos 120 vezes maior que o pamidronato e desenvolvido para administração IV. Este bisfosfonado já foi avaliado em diversos estudos clínicos para tratamento de DPO e se mostrou mais eficaz que placebo ou outros bisfosfonatos (pamidronato, risedronato) em reduzir os níveis séricos de FAs, com nível de evidência moderado. A sua superioridade em melhorar desfechos clínicos somente foi avaliada como desfecho secundário com resultados discordantes. Não há evidência inequívoca de que o uso de ZOL seja superior a outros bisfosfonatos em desfechos clínicos ou complicações futuras da DPO e o real valor do uso dos níveis de FAs como desfecho substituto é questionável. Apesar dessas limitações, o ZOL pode ser útil naqueles pacientes que apresentam indicação de tratamento e que não responderam ao tratamento com outro bisfosfonato. (16) Além disso, o ZOL apresenta um bom perfil de segurança e um esquema de tratamento conveniente, podendo favorecer a adesão dos pacientes, quando comparado ao pamidronato (17). Sendo assim, conforme relatórios de recomendação nº 416 de dezembro de 2018 e nº 444 de abril de 2019, foi recomendada a incorporação do ZOL e a desincorporação do pamidronato, respectivamente, para o tratamento da DPO no SUS. (16,17)



Além da escolha do representante da classe dos bisfosfonados, um ensaio clínico (PRISM) foi realizado comparando dois desfechos para o uso de bisfosfonados no tratamento de pacientes com DPO sintomática: normalização da fosfatase alcalina, para o grupo alocado a tratamento intensivo, ou melhora da dor óssea, para o grupo alocado a tratamento sintomático. O desfecho primário foi fraturas e os secundários foram níveis de FAs, dor, procedimentos ortopédicos, qualidade de vida. Qualquer bisfosfonato poderia ser utilizado no tratamento, sendo o risedronato o mais comumente utilizado (nesse estudo inicial o ZOL não foi utilizado). Foram selecionados 1.324 pacientes para este estudo. Nesse estudo, ao longo de 3 anos de seguimento, apesar de menores níveis de fosfatase alcalina no grupo de tratamento baseado em parâmetros bioquímicos, não houve diferenças entre as duas estratégias com respeito a fraturas, necessidade de cirurgias ortopédicas, qualidade de vida, dor óssea ou modificação da audição (18).

Em 2017, uma extensão do estudo PRISM foi publicada, e os pacientes que complementaram este primeiro estudo foram convidados a participar (19). Nessa segunda parte do estudo, 502 pacientes foram incluídos e mantiveram o mesmo tratamento para o qual haviam sido randomizados no PRISM (sintomático em 232 pacientes e intensivo em 270 pacientes). Nessa extensão, o ZOL foi o bisfosfonato de escolha para o tratamento. As diferenças na resposta dos níveis de FAs sempre foram maiores e com diferença significativa ao longo do estudo no grupo com ZOL, com níveis sempre mais baixos que o grupo sintomático, mas sem relação com desfechos clínicos. Estes dois estudos têm grande importância, uma vez que avaliaram como desfechos eventos clínicos (fraturas foi o desfecho primário em ambos os estudos) e demonstraram que a estratégia de tratar os pacientes com DPO somente quando estes apresentam sintomas é comparável ao tratamento intensivo (determinado pelo nível sérico de FAs e objetivando manter está dentro dos níveis normais). Além disso, os resultados desse estudo questionam o valor do uso da FAs como desfecho substituto.

Com base no acima exposto, recomenda-se que o tratamento para DPO em atividade seja preferencialmente feito com bisfosfonados orais, devendo ser levadas em consideração a função renal e a tolerância do paciente. Nos pacientes com contraindicação aos bisfosfonados orais em função de dismotilidade esofágica ou impossibilidade de manter ortostase após ingestão dos comprimidos, o bisfosfonato intravenoso (ZOL) deve ser a terapia de escolha. Como os bisfosfonatos não devem ser administrados a pacientes com insuficiência renal (DCE abaixo de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), para eles a calcitonina constitui o tratamento de escolha.

Antes de iniciar o tratamento com bisfosfonatos, é importante que se garanta o aporte adequado de cálcio e vitamina D, o que é alcançado com reposição de cálcio e colecalciferol.

## 6.1 FÁRMACOS



- Alendronato de sódio: comprimidos de 10 mg
- Risedronato sódico: comprimidos de 35 mg
- Ácido zoledrônico: frasco com 100 mL de solução, com 5 mg/100 mL
- Calcitonina: solução injetável em ampola de 50 e 100 UI e aerossol nasal em frasco de 200 UI
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 1.250 mg (500 mg de cálcio elementar) + 200 ou 400 UI; comprimidos de 1.500 mg (600 mg de cálcio elementar) + 400 UI

## 6.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

**Alendronato de sódio:** 40 mg por via oral, em dose única diária, por 6 meses. Deve ser ingerido pela manhã, meia hora antes da refeição, com um copo cheio de água (180-240 ml). O paciente deve ficar de pé ou sentado, com espaldar reto por no mínimo 30 minutos após a administração do medicamento.

**Risedronato sódico:** 35 mg por via oral<sup>\*1</sup>, em dose única diária, por 2 meses. Deve ser ingerido pela manhã, meia hora antes da refeição, com 300 mL de água. O paciente deve ficar de pé ou sentado por no mínimo 30 minutos após a administração do medicamento.

**Ácido Zolêdrônico:** 5 mg por via intravenosa. A dose é de 5 mg, com intervalo mínimo de retratamento de 12 meses.

**Calcitonina:** 50-100 UI por via subcutânea ou 200 UI por via inalatória nasal, diariamente ou 3 vezes por semana por 6 a 18 meses.

**Carbonato de cálcio + colecalciferol:** 1,2 a 1,5 g/dia de cálcio elementar e 600 a 1.200 UI/dia de colecalciferol, dividido em 3 doses por 6 meses. Verificar a apresentação mais adequada de acordo com a posologia prescrita.

## 6.3 TEMPO DE TRATAMENTO

Após completar cada ciclo de tratamento, que varia em duração para cada medicamento, os pacientes que persistirem com doença ativa são candidatos a novo ciclo (uma vez ou mais), mantendo-se o acompanhamento a cada 3 a 6 meses (1,2). Nos pacientes com doença estável, o acompanhamento pode ser espaçado para intervalos de 6 a 12 meses (1,2).

---

<sup>1</sup> \*A dose do risedronato mais estudada e recomendada para o tratamento da DPO é 30 mg diários, porém a apresentação disponível no Brasil é somente a de 35 mg.



#### **6.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS**

O tratamento da DPO tem por objetivo melhorar os sintomas e evitar complicações crônicas, tais como fraturas e compressão de estruturas neurovasculares.

#### **7 MONITORIZAÇÃO**

No acompanhamento dos pacientes com DPO, a avaliação clínica deve receber especial atenção para investigação e prevenção de fraturas, deformidades ósseas e sinais de comprometimento de vasos e nervos. A dosagem de fosfatase alcalina deve ser realizada a cada 3 a 6 meses, podendo este tempo ser aumentado para 6 a 12 meses em pacientes estáveis.

Os pacientes que permanecerem ou se tornarem novamente sintomáticos (dor ou deformidade óssea) ou com sinais laboratoriais de atividade da doença (elevação da fosfatase alcalina) são candidatos a novos ciclos de tratamento. Quando houver suspeita de acometimento de novos locais, deve ser realizado exame radiológico da região. Nos casos de aumento de volume ósseo, apesar de raro, deve ser realizada investigação com exame de imagem para exclusão de transformação neoplásica, devendo ser considerada biópsia do osso. Por outro lado, aqueles pacientes que permanecerem sem sinais clínicos e laboratoriais de atividade podem ter o tratamento interrompido e ficar somente em acompanhamento.

#### **8 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO**

O acompanhamento dos pacientes deve ser feito por toda a vida.

#### **9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso dos medicamentos e o acompanhamento pós-tratamento.

#### **10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER**

Deve-se cientificar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

#### **11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



1. Singer FR, Bone HG, Hosking DJ, Lyles KW, Murad MH, Reid IR, Siris ES, Endocrine Society. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4408-22.
2. Griz L, Fontan D, Mesquita P, Lazaretti-Castro M, Borba VZ, Borges JL, Fontenele T, Maia J, Bandeira F, Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Diagnosis and management of Paget's disease of bone. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Aug;58(6):587-99.
3. Werner de Castro GR, Heiden GI, Zimmermann AF, Morato EF, Neves FS, Toscano MA, de Magalhães Souza Fialho SC, Pereira IA. 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 Mar;32(3):627-31.
4. Reis RL, Poncell MF, Diniz ET, Bandeira F. Epidemiology of Paget's disease of bone in the city of Recife, Brazil. *Rheumatol Int.* 2012 Oct;32(10):3087-91.
5. Al Nofal AA, Altayar O, BenKhadra K, Qasim Agha OQ, Asi N, Nabhan M, Prokop LJ, Tebben P, Murad MH. Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: A Systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015 Jul;26(7):1875-91.
6. Guañabens N, Rotés D, Holgado S, Gobbo M, Descalzo MÁ, Gorordo JM, Martínez-Ferrer MA, Salmoral A, Morales-Piga A. Implications of a new radiological approach for the assessment of Paget disease. *Calcif Tissue Int.* 2012 Dec;91(6):409-15.
7. Morales H. MR Imaging Findings of Paget's Disease of the Spine. *Clin Neuroradiol* 2015 Sep;25(3):225-32.
8. Mahmood W, McKenna M. Proposed new approach for treating Paget's disease of bone. *Irish Journal of Medical Science* (2011) 180:1 (121-124).
9. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med.* 1996;101(4):341-8.
10. Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC, Jr., 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.
11. Gutteridge DH, Retallack RW, Ward LC, Stuckey BG, Stewart GO, Prince RL, et al. Clinical, biochemical, hematologic, and radiographic responses in Paget's disease following intravenous pamidronate disodium: a 2-year study. *Bone.* 1996;19(4):387-94.
12. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med.* 1999;106(5):513-20.



13. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone*. 2004;34(4):747-54.
14. Nishida Y, Yamada Y, Tsukushi S, Sugiura H, Urakawa H, Ishiguro N. Midterm outcome of risedronate therapy for patients with Paget's disease of bone in the central part of Japan. *Clinical Rheumatology* (2013) 32:2 (241-245).
15. Ohara M, Imanishi Y, Nagata Y, Ishii A, Kobayashi I, Mori K, Ito M, Miki T, Nishizawa Y, Inaba M. Clinical efficacy of oral risedronate therapy in Japanese patients with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Metab*. 2015 Sep;33(5):584-90.
16. 2018. Relatório de Recomendação nº 416 – Ácido Zoledrônico no tratamento da doença de Paget - dezembro de 2018. In: CONITEC, 2018.
17. 2019. Relatório de Recomendação nº 444 - Exclusão do pamidronato dissódico para tratamento da doença de Paget óssea - abril de 2019. In: CONITEC, 2019.
18. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan GS, Selby PL, Ralston SH. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):20-31.
19. Tan A, Goodman K, Walker A, Hudson J, MacLennan GS, Selby PL, et al. Long-Term Randomized Trial of Intensive Versus Symptomatic Management in Paget's Disease of Bone: The PRISM-EZ Study. *J Bone Miner Res*. 2017;32(6):1165-73.



## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ALENDRONATO, RISEDRONATO, CALCITONINA, ÁCIDO ZOLEDRÔNICO, CARBONATO DE CÁLCIO +  
COLECALCIFEROL

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **risedronato, ácido zoledrônico e calcitonina**, indicados para o tratamento da **doença de Paget – osteíte deformante**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora dos sintomas;
- prevenção de complicações.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso destes medicamentos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso dos medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos mais comuns do alendronato: dor abdominal, úlcera esofágica, dificuldade para engolir ou distensão abdominal, dores musculoesqueléticas, prisão de ventre, diarreia, flatulência, cefaleia;
- efeitos adversos mais comuns do risedronato: dores abdominais, náuseas, diarreia, gases, dor no estômago, depressão, tonturas, insônia, ansiedade, dores nos músculos, câibras, formigamentos, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, vermelhidão e coceira na pele, infecções em geral;
- efeitos adversos mais comuns do ácido zoledrônico: febre, dor de cabeça, tontura, dor de estômago, vômito, diarreia, dor muscular, dor nas juntas, dor nos ossos, dor nas costas, dor nas mãos e/ou pés, sintomas de gripe (como febre, dor de garganta, cansaço, calafrios, dor muscular e nas juntas), calafrios, cansaço, fraqueza, dor, indisposição, sintomas devido ao baixo nível de cálcio no sangue, como espasmos musculares, dormência ou sensação de formigamento, especialmente na área ao redor da boca, falta de ar.
- efeitos adversos mais comuns da calcitonina: náuseas, diarreia, prisão de ventre, gases, dor no estômago, perda de apetite, calorões, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, chiado no peito, tonturas, aumento do volume de urina, infecções, dores em geral,





sangramento e irritação nasal, formação de crostas no nariz (quando administrado por essa via), espirros, reações no local de aplicação do medicamento (quando administrado pela via subcutânea), reações alérgicas, vermelhidão na pele, fraqueza;

- efeitos adversos mais comuns do carbonato de cálcio + colecalciferol: distensões abdominais e flatulência (gases). Uso prolongado de cálcio em pacientes idosos pode provocar constipação intestinal. Excessivas quantidades de sais de cálcio podem causar hipercalcemia; os sintomas de hipervitaminose D podem incluir hipercalcemia, perda de apetite, debilidade, diarreia, poliúria, náuseas, vômitos e depósitos de cálcio nos tecidos moles, e em casos severos, arritmia cardíaca e coma;
- medicamentos estão contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim            ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- ( ) risedronato
- ( ) ácido zoledrônico
- ( ) calcitonina
- ( ) carbonato de cálcio + colecalciferol

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico		



Data: \_\_\_\_\_

## APENDICE 1

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

#### A) LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SigTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) Doença de Paget – Osteíte Deformante vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o PCDT Doença de Paget – Osteíte Deformante, conforme Portaria nº 456, de 21 de maio de 2012;

- Os medicamentos disponíveis são: alendronato, risedronato, pamidronato, calcitonina e carbonato de cálcio/colecalciferol;

- Não há solicitação de nenhuma nova tecnologia na CONITEC;

Na enquete realizada pelo MS foram levantadas as seguintes questões:

- Falta de resultado eficaz com uso de calcitonina;

- Sugestão de inclusão do ácido zoledrônico;

- Apresentação disponível de risedronato (35 mg) diferente da indicada no PCDT (5 mg);

- Sugestão de enfatizar que o paciente não deve realizar cirurgias (osteotomias corretivas) antes da melhora da qualidade óssea.

Todas as solicitações encaminhadas pela enquete foram avaliadas e ajustadas e, no caso do ácido zoledrônico, PTC foi elaborado. Em relação à calcitonina, esta foi mantida por ser a única opção de tratamento para pacientes que não toleram bisfosfonatos ou que tem contraindicações ao uso dessa classe.

#### B) REUNIÃO COM ESPECIALISTAS

Foi realizada reunião com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações



realizados pelos metodologistas. Os consultores especialistas indicaram a necessidade de avaliação de inclusão de ácido zoledrônico.

Sendo assim, foi estabelecido que o protocolo destina-se a pacientes com doença de Paget, ambos os sexos, sem restrição de idade e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

### **C) ELABORAÇÃO DE PARECER-TÉCNICO CIENTÍFICO (PTC)**

#### **Ácido zoledrônico**

A fim de revisar a literatura sobre a eficácia, efetividade e segurança do ácido zoledrônico foi elaborado um parecer técnico científico, na qual foi avaliado pela plenária da CONITEC na reunião de 29/08/2018. A conclusão foi pela recomendação da incorporação do ácido zoledrônico (16).

#### **Pamidronato dissódico**

Foi elaborado Relatório de Recomendação solicitando a desincorporação do pamidronato dissódico, na qual foi avaliada pela plenária da CONITEC na reunião de 03/04/2019. A conclusão foi pela recomendação de exclusão do pamidronato dissódico do tratamento da doença de Paget óssea(17).

### **D) BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT**

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **intervenções terapêuticas** definidas pela pergunta PICO estabelecida no quadro 1.

#### **Quadro 1: Pergunta PICO – intervenções terapêuticas**

População	Pacientes com doença de Paget
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia (níveis séricos de marcadores de metabolismo ósseo, sintomas, fraturas, deformidades, eventos adversos, alterações hidroeletrólíticas)

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Medicamentos registrados no Brasil;
- Medicamentos com indicação em bula do tratamento de doença de Paget;
- Estudos realizados em humanos;



- Estudos com mais de 10 pacientes (excluídos relatos de caso e séries de casos muito pequenas);
- Estudos com dados originais (excluídas revisões narrativas, editoriais, etc);
- Estudos publicados de forma completa (excluídos resumos em anais de congresso);
- Estudos de intervenção terapêutica.

O quadro 2 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados. Os artigos selecionados encontram-se na tabela 1. Os artigos relacionados ao medicamento ácido zoledrônico foram considerados/avaliados em parecer técnico científico (PTC).

#### Quadro 2: Buscas sobre intervenções terapêuticas – sem restrição de tipos de estudos

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)  Data da busca: 27/10/2017	"Osteitis Deformans"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND (("2011/08/18"[PDAT] : "2017/10/27"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	27	2  <b>Motivo das exclusões:</b> - Estudos com menos de 10 pacientes: 5 - Estudos sem dados originais: 7 - Estudos não relacionados a Paget: 7 - Medicamento sem indicação para a doença no Brasil: 1 - Estudos avaliando ácido zolêdrônico: 5
Embase  Data da busca: 27/10/2017	'paget bone disease'/exp AND 'therapy'/exp AND [humans]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [18-8- 2011]/sd NOT [28-10-2017]/sd	295	3  <b>Motivo das exclusões:</b> - Estudos com menos de 10 pacientes: 33 - Estudos sem dados originais: 32 - Estudos não relacionados a Paget: 215 - Estudos não avaliando tratamento: 20 - Estudos avaliando ácido zolêdrônico: 16 - Resumos de congresso: 5 - Estudo avaliando medicamento sem registro Brasil: 1 - Estudos já incluídos na busca do Pubmed/tratamento: 2



Cochrane Library  Data da busca: 27/10/2017	MeSH descriptor: [Osteitis Deformans] explode all trees'	1	0  <b>Motivo das exclusões:</b> - estudo incluído no PTC ácido zoledrônico
--	--	---	---

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **diagnóstico** nos principais consensos e *guidelines internacionais*. O quadro 3 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados. Os artigos selecionados encontram-se na tabela 2.

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Testes laboratoriais disponíveis no Brasil;
- Estudos abordando doença de Paget;
- Estudos realizados em humanos;
- Estudos com mais de 10 pacientes (excluídos relatos de caso e séries de casos muito pequenas);
- Excluídas revisões narrativas;
- Estudos publicados de forma completa (excluídos resumos em anais de congresso).

### Quadro 3: Busca por diagnóstico e consensos

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)  Data da busca: 27/10/2017	"Osteitis Deformans"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh] AND (("2011/08/18"[PDAT] : "2017/10/27"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	151	3  <b>Motivo das exclusões:</b> - Estudos com menos de 10 pacientes: 63 - Estudos não relacionados a Paget: 36 - Estudos não avaliando diagnóstico: 14 - Estudos avaliando exames não disponíveis: 6 - Revisões narrativas: 26 - Estudos já incluídos na busca do Embase/tratamento: 2



			- Estudos já incluídos na busca do Pubmed/tratamento: 1
--	--	--	---

Para informações adicionais de **dados nacionais sobre a doença** também foi realizada uma busca, conforme quadro 4, que apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados. Os artigos selecionados encontram-se na tabela 3.

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos de terapia da doença de Paget;
- Estudos de diagnóstico da doença de Paget;
- Dados nacionais sobre doença de Paget;
- Estudos realizados em humanos;
- Estudos com mais de 10 pacientes (excluídos relatos de caso e séries de casos muito pequenas);
- Estudos com dados originais, revisões sistemáticas ou consensos (excluídas revisões narrativas, editoriais, etc);
- Estudos publicados de forma completa (excluídos resumos em anais de congresso).

**Quadro 4: Busca por dados nacionais sobre a doença**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 27/10/2017	"Osteitis Deformans"[Mesh] AND "Brazil"[Mesh] AND (("2011/08/18"[PDAT] : "2017/10/27"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	3	2  <b>Motivo das exclusões:</b> - Estudos já incluídos na busca Embase/tratamento: 1



**Tabela 1: Artigos selecionados**

<b>Estudo</b>	<b>Desenho</b>	<b>Intervenção/ Desfecho</b>	<b>Resultados</b>	<b>Limitações</b>
<i>Clinical efficacy of oral risedronate therapy in Japanese patients with Paget's disease of bone, 2015.</i>	Série de casos (11 pacientes com DP)	Uso de risendronato, 17,5 mg por dia por 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"><li>- Os pacientes foram tratados por elevação da FA acima do valor de referência.</li><li>- O uso de risendronato foi associado como queda dos marcadores de metabolismo ósseo.</li><li>- Dos 11 pacientes, 6 pacientes responderam ao tratamento e 5 não.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pequeno número de pacientes.</li><li>- Uso de desfecho secundário.</li><li>- Sem grupo controle.</li></ul>
<i>Midterm outcome of risedronate therapy for patients with Paget's disease of bone in the central part of Japan, 2013.</i>	Série de casos (17 pacientes com DP)	Uso de risendronato, 17,5 mg por dia por 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"><li>- Os pacientes foram tratados por elevação da FA acima do valor de referência ou sintomas.</li><li>- O uso de risendronato foi associado como queda dos marcadores de metabolismo ósseo e melhora dos sintomas.</li><li>- Dos 17 pacientes, todos apresentaram melhora dos marcadores de metabolismo ósseo. Dos 10 pacientes com dor óssea, 8 apresentaram melhora.</li><li>- 7 dos 17 pacientes necessitaram de retratamento com bisfosfonados por elevação da FA.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pequeno número de pacientes.</li><li>- Sem grupo controle.</li></ul>
<i>Proposed new approach for treating Paget's disease of bone, 2011.</i>	Série de casos prospectiva (n= 31 pacientes com DP)	Uso de bisfosfonados	<ul style="list-style-type: none"><li>- Todos os pacientes receberam bisfosfonados (alendronato, risendronato e/ou ácido zolendrônico).</li><li>- Foi observada queda dos níveis de FA em praticamente todos os pacientes (97%).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pequeno número de pacientes.</li><li>- Sem grupo controle.</li></ul>
<i>Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: A Systematic review and meta-analysis, 2015.</i>	Revisão sistemática e metanálise de 17 estudos observacionais e um ensaio clínico, totalizando 953 pacientes	Marcadores de metabolismo ósseo e atividade da doença  Marcadores avaliados: Fosfatase alcalina (FA), fosfatase alcalina óssea (FAO), procollagen type 1 amino-terminal propeptide (P1NP), C-terminal telopeptide urinário (uCTX) e sérico (sCTX), e N-	<ul style="list-style-type: none"><li>- Para diagnóstico, todos os marcadores apresentaram correlação moderada-forte com a atividade da doença na cintilografia óssea.</li><li>- Não houve diferença na comparação entre os diversos marcadores.</li></ul> Depois de iniciado o tratamento com bisfosfonatos, o marcador que menos se correlacionou com atividade da doença foi FA, porém ainda com uma correlação aceitável (variando de 0,43 a 0,70).	



Estudo	Desenho	Intervenção/ Desfecho	Resultados	Limitações
		<i>terminal telopeptide</i> urinário (uNTx).		
<i>MR Imaging Findings of Paget's Disease of the Spine, 2015.</i>	Série de casos (n=16 pacientes com DP)	Não se aplica	- Foram revisados exames de ressonância magnética de 16 pacientes com doença de paget acometendo a coluna vertebral. Os seguintes achados foram descritos: padrão misto de sinal em T1 (compatível com a fase mista da doença). Expansão do corpo vertebral e/ou processos posteriores.	- Limitações inerentes ao desenho do estudo, série de casos.
<i>Implications of a new radiological approach for the assessment of Paget disease, 2012.</i>	Estudo transversal (n=208 pacientes com DP não tratada)	Comparação do uso de radiografia com cintilografia óssea para o diagnóstico	- O uso da radiografia de abdômen isolada identificou 79% dos pacientes (IC95% 74-85%) - O uso da associação das radiografias de abdômen, crânio com ossos da face e tíbias bilateralmente permitiu o diagnóstico de 93% dos pacientes com DP.	- Dado de um centro único, não reproduzido em outros centros.
<i>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, 2010.</i>	Série de casos	Não se aplica	- Os autores avaliaram as principais características clínicas de 134 pacientes com DP. - Idade média ao diagnóstico 63,2 anos; 67,2% mulheres, 91,1% caucasianos. - História familiar positiva em 8,2% dos pacientes. - Doença polóstica estava presente em 75% dos pacientes e dor óssea era sintoma em 77,9%. Os ossos da pelve eram os mais acometidos (53,7%). - Complicações da DP: surdez (8,2%), fraturas (3%), hidrocefalos (2,2%), síndrome da cauda equina (0,7%).	- Limitações inerentes ao desenho do estudo, série de casos.
<i>Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline, 2014.</i>	Consenso de especialistas (Endocrine Society)	Não se aplica	Baseado em ampla revisão da literatura, foram feitas 18 recomendações, utilizando o sistema GRADE.	Apesar de ser baseado em evidências, este tipo de documento pode conter vieses e deve ser visto com certo cuidado.
<i>Diagnosis and management of Paget's disease of bone, 2014.</i>	Consenso de especialistas (Departamento de Metabolismo Ósseo da Sociedade	Não se aplica	Baseado em ampla revisão da literatura, foram feitas recomendações.	Apesar de ser baseado em evidências, este tipo de documento pode conter vieses e deve ser visto com certo cuidado.





<b>Estudo</b>	<b>Desenho</b>	<b>Intervenção/ Desfecho</b>	<b>Resultados</b>	<b>Limitações</b>
	Brasileira de Endocrinologia)			
<i>Epidemiology of Paget's disease of bone in the city of Recife, Brazil, 2011.</i>	Estudo epidemiológico	Não se aplica	O estudo avaliou a presença de Doença de Paget em todos os adultos que consultaram em um centro de tratamento de doenças ósseas em Recife e observou uma prevalência em adultos maiores de 45 anos de 0,68% e uma incidência de 50,3 por 1.000 pessoas-ano.	O estudo foi realizado em um centro especializado de tratamento, logo pode não refletir a real prevalência da Doença de Paget na população brasileira.