



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Monise da Silva Pechutti

**“Eficácia do pamidronato na melhora da dor e da
qualidade de vida em pacientes com displasia
fibrosa óssea”**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestra
em “Fisiopatologia em Clínica Médica”.

Orientadora: Profa. Dra. Gláucia M. F. S. Mazeto

**Botucatu
2019**

Monise da Silva Pechutti

**EFICÁCIA DO PAMIDRONATO NA MELHORA DA
DOR E DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES
COM DISPLASIA FIBROSA ÓSSEA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em “Fisiopatologia em Clínica Médica”.

Orientadora: Profa. Dra. *Gláucia M. S. F. Mazeto*

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Pechutti, Monise da Silva.

Eficácia do pamidronato na melhora da dor e da
qualidade de vida em pacientes com displasia fibrosa óssea
/ Monise da Silva Pechutti. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Capes: 40101061

1. Displasia fibrosa óssea. 2. Dor intratável. 3.
Qualidade de vida. 4. Inquéritos. 5. Questionários. 6.
Difosfonatos.

Palavras-chave: Displasia Fibrosa Ossea; Dor Crônica;
Inquéritos e Questionários; Pamidronato; Qualidade de
Vida.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas”.

Claude Lévi-Strauss

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho àqueles que são a base de tudo:

FAMÍLIA.

Ao meu adorado MARIDO que manteve-se companheiro nas horas difíceis e paciente enquanto eu me dedicava em empenhos não voltados ao lar.

A minha MÃE que foi exemplo de fortaleza na turbulência.

Ao meu falecido PAI que me ensinou que o estudo é o caminho para vencer os obstáculos.

E a TODOS aqueles que se tornaram família e com seu carinho auxiliaram a manter as forças na caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço acima de tudo à DEUS por proteger, guiar e fortalecer.

À professora Dra. GLÁUCIA M.F.S. MAZETO que teve paciência com a minha inexperiência e ensinou com muita dedicação nestes anos de pesquisa e também durante o período da Residência.

Às professoras Dra. ADRIANA L. MENDES e Dra. VÂNIA S.N. NOGUEIRA pelas valiosas considerações durante a banca de qualificação.

Às docentes da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica, já mencionadas Profa. Ajunta Dra. GLÁUCIA, Profa. Dra. ADRIANA e Profa. Dra. VÂNIA e ainda não citada, Profa. Titular Dra. CÉLIA R. NOGUEIRA que tanto contribuíram e ainda contribuem para que eu possa tornar-me uma profissional e um ser humano melhor.

Aos FUNCIONÁRIOS DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA por sua disponibilidade.

À SEÇÃO TÉCNICA DE PÓS-GRADUAÇÃO pelas valiosas orientações.

Aos colegas de pesquisa Dr. JOSÉ VICENTE TAGLIARINI, Dra. SÔNIA MARTA MORIGUCHI, Dr. EMÍLIO CARLOS CURCELLI, Dr. FELIPE AUGUSTO KAZAN DE OLIVEIRA, Dra. LIED PEREIRA MENDESE, Dra. MANUELLA PACÍFICO DE FREITAS SEGREDO que cederam pacientes e permitiram a coleta de dados em seus ambulatórios e também com seu trabalho colaboraram neste trabalho.

A TODOS que tornaram esta dissertação possível e de alguma forma auxiliaram na execução.

SUMÁRIO

Resumo.....	1
Abstract	4
1. Introdução	7
2. Justificativa	21
3. Objetivos	23
4. Pacientes e Métodos	25
5. Resultados	37
6. Discussão.....	52
8. Conclusão	59
9. Referências	61
10. Anexos	74

ABREVIATURAS

99mTc-MDP – Tecnécio-99-metaestável

AC – Áreas Corporais

CTX-1 – *collagen type 1 cross-linked C-telopeptide*

DFO – Displasia Fibrosa Óssea

DPD – Deoxipiridinolina

EQ-5D 5L – *Euro Quality of Lyfe Intrument Five Dimensions Five Levels of Severit*

EVA – Escala Visual Analógica

EVN – Escala Verbal Numérica e Visual Numérica

FGF-23 – *phosphate-regulating hormone fibroblast growth factor-23*

FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu

HC – Hospital das Clínicas

IASP – *International Association for the Study of Pain*

IBD – Inventário breve da dor

MAC – Mapa das Áreas Corporais

Na-PT 2 – Transportador sódio-fósforo do túbulo renal

NPH – *Nottingham Health Profile*

NTX – collagen type I N-telopeptide

OMS – Organização Mundial da Saúde

P1NP – type 1 procollagen N-terminal

QV – Qualidade de vida

RM – Ressonância magnética

RX – Raio X

SBED – Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

SF-36 – *Medical Outcomes Study 36 Short-Form Health Survey.*

SIP – *Sickness Impact Profile*

SMA – Síndrome de McCune Albrgiht

TC – Tomografia computadorizada

Unesp - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

WHO – World Heath Organization

WHOQOL 100 - World Heath Organiztion Quality of Life Questionary 100

RESUMO

Introdução: A displasia fibrosa óssea (DFO) é uma doença rara, de origem genética somática, não hereditária, caracterizada por formação de tumores ósseos, resultando em dor óssea, deformidade e fraturas. Não há tratamento curativo e a cirurgia tem como finalidade a correção de fraturas e descompressão nervosa. A dor, principal sintoma desta doença, é fator limitante para as atividades diárias e prejudica a qualidade de vida. Para o alívio da dor óssea, os bisfosfonatos desempenham fundamental importância. Até o momento, não há consenso sobre o bisfosfonato mais adequado, o tempo ou o número ideal de ciclos de aplicação da medicação. Vários marcadores bioquímicos vêm sendo propostos no seguimento dos pacientes, ainda também sem definição sobre o mais adequado. A adequada quantificação de parâmetros relacionados à resposta terapêutica, particularmente da dor e da qualidade de vida, podem propiciar a monitorização objetiva e desempenhar papel norteador na abordagem destes pacientes.

Objetivos: Avaliar a eficácia do pamidronato em pacientes com DFO, na melhora da dor óssea e da qualidade de vida.

Casuística e métodos: Foram convidados a participar do estudo todos os pacientes portadores de DFO atendidos nos Ambulatórios de Endocrinologia, Ortopedia e Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Unesp. Este estudo observacional, avaliou pacientes com DFO de forma prospectiva, por meio de coleta de dados dos prontuários médicos e através de aplicação de questionários, com foco no relato da presença de dor, qualidade de vida, alterações cintilográficas ósseas e resultados bioquímicos. Os instrumentos utilizados, aplicados em dois momentos com cerca de um ano de intervalo, foram a Escala Numérica Visual e Verbal para Avaliação da Dor, o Mapa das Áreas Corporais [MAC; 24 áreas corporais (AC) consideradas] e o Inventário Breve da Dor, para a avaliação da dor. Para avaliação da qualidade de vida, foi utilizado o Medical Outcomes Study 36 Short-Form Health Survey. As AC dolorosas foram relacionadas às AC acometidas pela DFO, de acordo com a captação em cintilografias ósseas.

Resultados: A amostra constituiu-se de 11 pacientes, sendo a maioria mulheres (n=8; 72,7%), com raça referida branca (n=8; 72,7%) e ensino fundamental (n=6; 54,5%) O início dos sintomas dos pacientes foi, em média, aos 16,8 anos (\pm DP de 13,7 anos). As queixas que motivaram a primeira consulta médica foram a dor óssea isolada (n=4; 36,4%) e as fraturas isoladas (n=3; 27,3%). Sete pacientes

apresentavam mais de um osso acometido (63,6%), com cinco casos (45,6%) apresentando dois a quatro ossos displásicos, enquanto a forma crânio-facial ocorreu em três indivíduos (27,3%). No início da coleta de dados, seis pacientes (54,5%) já faziam tratamento clínico com pamidronato, enquanto que dois iniciaram o tratamento após a primeira coleta de dados e três não receberam terapia específica. Considerando-se o MAC, todos os pacientes apresentavam pelo menos uma AC dolorosa acometida pela DFO, de acordo com a cintilografia. O número médio (\pm DP) de AC acometidas foi de 6,54 (\pm 6,97), correspondendo a 27,3% do total de 24 AC consideradas. Todos os pacientes apresentavam dor em ao menos uma AC acometida pela doença. O número médio (\pm DP) de locais dolorosos e com acometimento cintilográfico foi de 2,82 (\pm 1,72), correspondendo a 11,8% das AC totais e a 43,1% das AC acometidas, com nota média de dor de 5,89 (\pm 2,42). Seis pacientes (54,5%) apresentavam dor em locais sadios à cintilografia. O número médio (\pm DP) de locais dolorosos sem acometimento cintilográfico foi de 2,72 (\pm 3,66), correspondendo a 11,3% das AC totais e a 15,6% das AC sadias, com nota média de dor de 2,15 (\pm 2,74). A nota da dor foi superior nas AC acometidas cintilograficamente do que nas sadias ($p=0,0092$). Quando comparados, separadamente, os pacientes que receberam tratamento com os não tratados, ao longo de um ano de seguimento, observou-se que, nos tratados, houve redução na interferência da dor para a realização de atividades cotidianas (gerais), na habilidade de caminhar e na qualidade do sono ($p < 0,05$). Comparando-se os pacientes tratados com pamidronato com os não tratados, pelos dados agrupados nos dois anos de questionários, quanto ao IBD, notou-se que maiores percentuais de pacientes tratados faziam uso de analgésicos que os não tratados ($p= 0,00607$), não havendo diferença significativa entre os grupos quando subdivididos quanto ao tipo de analgésicos. Nenhum dos pacientes não tratados fazia uso de analgésicos opioides.

Conclusões: Neste grupo de pacientes, o uso de pamidronato foi associado à redução da interferência da dor em aspectos de vida diários, embora não tenha influenciado na qualidade de vida.

Descritores: Biomarcadores, Displasia Fibrosa Óssea, Dor Crônica, Inquéritos e Questionários, Qualidade de Vida, Terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Fibrous Dysplasia (FD) is a rare disease of genetic origin, autosomal, not hereditary, characterized by the formation of bone tumors, resulting in bone pain, deformity and fracture. There is no curative treatment, and the only purpose of surgery is to correct fractures and nerve decompression. Pain is the main symptom, and limit daily activities impairing quality of life. For the relief of bone pain, bisphosphonates play a fundamental role. Until this moment, there is no consensus on which is the most adequate bisphosphonate to be used, the ideal timing of the application and the number of optimal medication application cycles. Several biochemical markers have been proposed in the follow-up of these patients, but yet there is no definition of the most appropriate. Proper quantification of parameters that evaluate therapeutics response, in particular pain and quality of life, can propitiate objective monitoring and play a guiding paper into approach these patients.

Objectives: To evaluate the effect of using bisphosphonates in patients with FD, with perception of the improvement in relieving bone pain and quality of life.

Methods: All the patients with FD attended in the Ambulatories of Endocrinology, Orthopedics and Pediatrics of the Hospital of the Medical School of Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp) were invited to participate the research. This observational study, evaluate FD patients in a retrospective form, gathering medical records data, and in a prospective form through the questionnaires application and newly medical records clustering, focusing pain report, quality of life, bone scintigraphy and laboratory results. Research instruments were applied in tow moments, in one year interval, the Verbal and Visual Numeric Scale for rating pain, the Margolis drawing rating system [MDRS; 24 body areas (BA) considered], and Brief Pain Inventory (BPI), for evaluating pain. For quality of life appreciation, were used the o Medical Outcomes Study 36 Short-Form Health Survey. The painful BA were related to dysplastic BA (affected BA), according the bone scintigraphy.

Results: The sample was composed by 11 patients, being most women (n=8; 72,7%), main racial classification referred white (n=8; 72,7%) and elementary/middle school (n=6; 54,5%). The symptoms outset average 16,8 years (\pm standard deviation of 13,7 years). Demands at first doctor's appointment was

isolated bone pain (n=4; 36,4%) and isolated bone fracture (n=3; 27,3%). Seven patients had more than one affected bone (63,6%), with five cases (45,6%) presenting two to four dysplastic bone, whilst cranium-facial form happen in three (27,3%). At the priming data gathering, six patients (54,5%) already received pamidronate, while tow initiate treatment behind gathering and three did not received specific treatment. Considering the MDRS, all patients present at least one painful dysplastic BA, according to scintigraphy.

The average (\pm standard deviation) affected BA was 6,54 (\pm 6,97), corresponding 27,3% of 24 total considered BA. All patients had at least one painful affected BA. The average (\pm standard deviation) painful areas that was scintigraphy affected was 2,82 (\pm 1,72), corresponding 11,8% of total BA and 43,1% of affected BA, with average rating pain 5,89 (\pm 2,42). Six patients (54,5%) had related pain in healthy spots according to scintigraphy. The average (\pm standard deviation) pain healthy spots was 2,72 (\pm 3,66) corresponding 11,3% of total BA and 15,6% of healthy BA, with rating pain 2,15 (\pm 2,74). Rating pain was higher in scintigraphy affected BA ($p=0,0092$). When isolated compared, patients who received treatment whit non treated, one year long, it was observed that, treated ones reduced pain interference to carry out quoted activities (general), into walking ability , and sleep quality ($p <0,005$). Comparing patients who received treatment whit non treated by grouped data collected in two years of applied questionnaires, about BPI, it was noted that higher percentage of treated patients had to make use of analgesic drugs than non-treated ($p=0,00607$), there was no difference between groups when subdivided about the analgesic types. Anyone of non-treated patients was in opioid use.

Conclusion: In this group of patients, use of pamidronate was associated at the reduction on pain interference at daily aspects, although, it was not observed influence on quality of life.

Key words: Biomarkers, Chronic Pain, Fibrous Dysplasia of Bone, Surveys and Questionnaires, Quality of Life, Therapeutics.

1. INTRODUÇÃO

A maioria dos tumores ósseos primários são malignos, sendo os mais comuns, por ordem de frequência, o osteossarcoma (35%), seguido do condrosarcoma (25%), o sarcoma de Ewing (16%), e mais raros são os condromas (8%) e o histiocitoma (5%). (LARC GROUP; WHO-THE WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013) A incidência anual de cânceres ósseos primários nos Estados Unidos é de 10 casos para cada um milhão de habitantes.(NATIONAL CANCER INSTITUTE; SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, 2016) No Brasil estima-se 13,5 casos novos de câncer ósseo para cada milhão de habitantes por ano. (SBC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 2016)

Dentre os tumores ósseos benignos, destaca-se a displasia fibrosa óssea (DFO) que, embora rara, pode causar dor e comprometer significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Displasia óssea fibrosa (DFO)

Estima-se que represente cerca de 5-7% dos tumores ósseos benignos, sendo a incidência real incerta e difícil de estabelecer. (DICAPRIO; ENNEKING, 2005; RASO; GUSMÃO, 2006) Extrapolando-se as estatísticas, poderíamos supor que ocorra apenas 1 caso de tumor benigno por milhão de habitantes/ano, logo a incidência da DFO estaria em torno de 5 casos/ano para cada cem milhões de habitantes. Em geral, a literatura dispõe de poucos artigos a respeito, pela própria raridade do distúrbio; as publicações incluem relatos de casos e, mais raramente, séries de casos. Parece haver maior incidência em indivíduos brancos e não existir predominância de gênero. (PROSPERO, 2001)

A DFO se caracteriza pela presença de tumores benignos, (PROSPERO, 2001) nos quais o tecido ósseo normal é substituído por tecido conjuntivo fibroso, entremeado por trabéculas irregulares, (ANITHA et al., 2015) acarretando em dores crônicas, deformidades e fraturas ósseas.

Histórico

A DFO foi descrita inicialmente por Lichtenstein, em 1938, como entidade de origem desconhecida que acometia vários ossos. (PROSPERO, 2001) Porém, já em 1937, McCune, Bruch e Albright descreviam uma síndrome, caracterizada por osteíte fibrosa acometendo múltiplos ossos associada a máculas cutâneas “café com leite” não elevadas e puberdade precoce, as quais constituiria a tríade clássica conhecida como síndrome de McCune-Albright (SMA). (FARHAT et al., 1999) Em 1942, com auxílio de Jaff, Lichtenstein classificaria a displasia fibrosa em duas formas: solitária e múltipla, hoje conhecidas como monostótica e poliostótica, respectivamente. Interessante ressaltar que a forma múltipla mostrava grande associação com hiperpigmentação cutânea. (PROSPERO, 2001)

Em 1967, Mazabraud, Semat e Rose descreveriam uma síndrome caracterizada por displasia fibrosa e mixomas musculares, em geral próximos às regiões ósseas afetadas, a qual ficaria conhecida como síndrome de Mazabraud.(KABUKCUOGLU et al., 2004) Apenas anos depois, com a evolução da medicina e os conhecimentos genéticos adquiridos com os avanços da tecnologia molecular, pôde-se encontrar o paralelo entre todos esses distúrbios.

Etiopatogenia

A DFO apresenta origem genética não hereditária, secundária a uma mutação somática ativadora, do tipo missense, na subunidade alfa da Proteína Gs, no complexo GNAS do cromossomo 20q13. Esta mutação ocorre em mosaico, levando a um amplo espectro de apresentações que incluem a forma isolada, a qual acomete apenas os ossos, ou associada a outras alterações, tais como máculas cutâneas e hiperfunção endócrina, caracterizando a SMA,(ANITHA et al., 2015; BOYCE, 2000; BOYCE et al., 1993; OZDEMIR KUTBAY et al., 2015) ou múltiplos mixomas musculares, constituindo a síndrome de Mazabraud.(KABUKCUOGLU et al., 2004)

Do ponto de vista do esqueleto, ocorre a substituição do tecido ósseo normal e medula óssea por tecido fibroso.(ANITHA et al., 2015; BOYCE, 2000;

BOYCE et al., 1993) Histologicamente, as lesões são compostas de células multipotentes que não sofreram diferenciação adequada em osteoblastos, adipócitos e células hematopoéticas. (BOYCE, 2000) À microscopia, observa-se proliferação excessiva de tecido conectivo celular entremeado por trabeculado irregular.(ANITHA et al., 2015) Encontram-se feixes entrelaçados de fibroblastos e fibras colágenas e, em algumas áreas, formam-se redemoinhos de células e fibras. Além disso, traves osteóides irregulares circundadas por osteoblastos aparecem em meio à proliferação fibrosa. Essas traves, quando a displasia ainda é imatura, apresentam pouca mineralização, tornando-se mais mineralizadas, assemelhando-se a tecido ósseo normal com a maturação. (PROSPERO, 2001)

Analisando o aspecto molecular, há evidências que a proteína Gs ativada pela mutação característica da DFO, leva a um aumento do AMP cíclico intracelular com proliferação de osteoclastos, superprodução de IL-6, e aumento da expressão de c-fos (um proto oncogene). O aumento da reabsorção óssea decorrente parece desempenhar papel no crescimento das lesões, dor óssea e fratura.(CANDELIERE et al., 1995; CHAPURLAT, 2006; YAMAMOTO et al., 1996)

Quadro clínico

As lesões ósseas da DFO, tipicamente, manifestam-se nos primeiros anos de vida e expandem-se durante a infância. A maioria das lesões que o paciente manifestará já estão presentes até os 10 anos de idade, raramente surgindo novas lesões após os 15 anos. (HART et al., 2007) Na idade adulta, as lesões costumam estar maduras e pouco ativas.(BOYCE et al., 1993; KUZNETSOV et al., 2008)

São descritas três formas de apresentação da DFO:(RAMSEY; STRONG; FRAZELL, 1968) monostótica, poliostótica e crânio-facial (ANITHA et al., 2015). A forma monostótica, que representa 70-80% dos casos, (OZDEMIR KUTBAY et al., 2015; SCHREIBER et al., 2012) é aquela na qual apenas um osso é acometido, por uma única ou por múltiplas lesões. (SCHREIBER et al., 2012) Na forma poliostótica, vários ossos podem estar envolvidos. A forma crânio-facial está presente em 10 a 25% dos indivíduos na forma monostótica e 50 a 90% na forma poliostótica. (RAHMAN et al., 2009; SADEGHI; HOSSEINI, 2011)

Qualquer osso pode ser acometido pela DFO. Mais frequentemente, estão envolvidos o fêmur proximal e a base do crânio, (KELLY; BRILLANTE; COLLINS, 2008) embora tíbia, ossos da face e costelas também possam ser afetados. As vértebras raramente são acometidas, (PROSPERO, 2001) com uma frequência 4,2% das lesões, sendo estas sítidas principalmente na coluna lombar. (ÁNGEL et al., 2013)

Em relação às manifestações extra-esqueléticas associadas, apenas 3% das lesões são acompanhadas de máculas cutâneas e desordens endócrinas (Tabela 1), caracterizando a SMA, (ANITHA et al., 2015) a qual ocorre com prevalência estimada entre 1/100.000 e 1/1.000.000 habitantes.(KELLY; BRILLANTE; COLLINS, 2008; MICHAEL COLILINS; CLAUDIA DUMITRESCU, 2016)

Tabela 1. Manifestações endocrinológicas associadas à síndrome de McCune-Albright.

Manifestações endocrinológicas
● Puberdade precoce (independente de Gonadotrofinas) -> resulta de cistos ovarianos recorrentes nas meninas e nos meninos de produção autônoma de testosterona
● Lesões testiculares associadas ou não à puberdade precoce que incluem Hiperplasia das células de Leydig e ou de Sertoli
● Hipertireoidismo não auto-imune
● Excesso de Hormônio do Crescimento
● Hipofosfatemia e ou hipofosfatúria associada ao FGF23
● Hiper cortisolismo neonatal

Fonte: Boyce & Collins, 2015.

A sintomatologia da DFO pode depender da extensão do esqueleto acometido. A doença monostótica pode ser assintomática por toda vida, vindo o paciente a fazer o diagnóstico por acaso após uma radiografia por outro motivo. (PROSPERO, 2001)

No entanto, a dor óssea é uma apresentação comum da DFO, (KELLY; BRILLANTE; COLLINS, 2008) podendo surgir em qualquer idade. Embora mais rara na infância, a dor torna-se mais frequente na adolescência e progride na idade adulta. (BOYCE, 2000; BOYCE et al., 1993)É mais frequente no envolvimento do

esqueleto apendicular, sendo acompanhada de dificuldade em deambular, deformidades e fraturas.

O acometimento axial, por sua vez, leva, frequentemente, à escoliose, que é potencialmente fatal, (BOYCE, 2000; BOYCE et al., 1993) enquanto que no envolvimento craniofacial, ocorre assimetria de face ou protuberâncias indolores no crânio. (BOYCE, 2000; BOYCE et al., 1993) A assimetria facial pode apresentar vários graus e resultar em fâscies leonina. (PROSPERO, 2001) A expansão das lesões pode levar a compressão do nervo óptico com perda visual, obstrução do canal lacrimal e má-oclusão dentária.

A transformação maligna das lesões é uma complicação rara, e já foi relatada em associação ao tratamento radioterápico prévio e também em pacientes com excesso de hormônio do crescimento (GH). (QU et al., 2015; RUGGIERI et al., 1994; SALENAVE et al., 2014) É interessante notar que, em pacientes com DFO/SMA pode-se encontrar níveis elevados de “phosphate-regulating hormone fibroblast growth factor-23” (FGF23), o que acarreta em perda urinária de fosfato. (BHATTACHARYYA et al., 2012; RIMINUCCI et al., 2003a) O FGF23, um hormônio descoberto há poucos anos, é produzido pelos osteoblastos e osteócitos em atividade. Esse hormônio auxilia na regulação do metabolismo do fósforo e da vitamina D. (SHIMADA et al., 2001) Regula a absorção renal e intestinal de fósforo, de maneira independente do PTH. Age inibindo o transportador NaPT-2 (transportador sódio-fósforo do túbulo renal), o que reduz a absorção renal de fósforo, acarretando em hipofosfatemia, além de promover aumento da excreção renal de cálcio. Além disso, inibe a atividade da enzima 1 α -hidroxilase renal, com consequente queda na síntese de calcitriol. (VILAR L, 2013) A perda renal de fosfato, associada à hipofosfatemia, pode levar à raquitismo/osteomalácia, proporcionando mais fraturas e piorando a dor óssea. (KELLY; BRILLANTE; COLLINS, 2008; LEET et al., 2003) Porém, em indivíduos com DFO e perda renal de fósforo, a hipofosfatemia é incomum e apenas está presente em pacientes com envolvimento ósseo extenso. (RIMINUCCI et al., 2003a, 2003b)

Diagnóstico

A DFO é tipicamente diagnosticada com base nos aspectos clínicos, radiológicos e histopatológicos. (CHAPURLAT et al., 2012) Em pacientes com doença poliostótica, o diagnóstico torna-se mais fácil, especialmente quando há presença de critérios para SMA associados. Em pacientes com doença monostótica, a identificação da mutação ativadora do GNAS é algumas vezes necessária para estabelecer o diagnóstico. (BOYCE, 2000; BOYCE et al., 1993) Essa identificação pode ser difícil devido à apresentação da doença em mosaicismo, dependendo bastante do grau de penetrância da mutação presente no tecido selecionado e da sensibilidade do método diagnóstico genético utilizado.

Ao exame radiográfico ósseo convencional (RX), são observados substituição da estrutura óssea por imagem radioluscente homogênea, com aparência de “osso apagado” (chamado “vidro fosco” ou “vidro despolido”). Além disso, são observados adelgaçamento cortical difuso e deformidade óssea, geralmente em varo. Com a idade e o amadurecimento das lesões, podem surgir imagens mistas, entre sólidas e radioluscentes, e outras com aspecto cístico. (BOYCE, 2000; PROSPERO, 2001) As alterações radiográficas observadas vão depender da localização das lesões. No esqueleto apendicular, é frequente o adelgaçamento cortical e o aspecto em “vidro fosco”, enquanto que as lesões crânio-faciais podem aparecer como áreas escleróticas ao RX e com aparência de “vidro fosco” na tomografia computadorizada (TC). A anatomia óssea ao RX pode estar preservada ou apresentar deformidade com alargamento diafisário, podendo também apresentar aspecto tumoral, sem reação periosteal. Dependendo do osso afetado, a fratura é uma das principais manifestações. A DFO nos ossos da face (maxilar, malar, esfenoide e etmoide) apresenta-se com aumento na densidade radiográfica. (PROSPERO, 2001) Por outro lado, apesar do aspecto típico, em uma série de casos odontológicos publicada em 2004, apenas 29 casos foram confirmados dentre 154 pacientes com lesões radiológicas sugestivas. (PONTUAL et al., 2004)

A cintilografia óssea de corpo inteiro é útil para determinar a extensão do acometimento da doença e diferenciar a doença monostótica da poliostótica.

(COLLINS et al., 2004; KELLY et al., 2005; MENDONÇA CARIDAD; PLATAS, 2008) Tipicamente, ocorre maior captação do rádio-marcador nas áreas afetadas do esqueleto, sendo um exame de alta sensibilidade para detectar lesões mesmo assintomáticas e ainda não evidentes ao RX. (LOVE et al., 2003; MALLOY; SCOTT; HRUBAN, 1993; NISHIMURA; IIZUKA, 2002; ONES et al., 2012)

Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico diferencial inclui uma série de distúrbios ósseos e depende da apresentação clínica. As lesões solitárias podem assemelhar-se a cisto ósseo, fibroma desmoplásico, condrossarcoma central e adamantinoma de ossos longos. O cisto ósseo pode ser facilmente diferenciado através de TC ou ressonância magnética (RM), que mostrará lesão cística. O condrossarcoma, inicialmente, não apresenta calcificações o que torna confusa sua diferenciação com a DFO. No caso do adamantinoma, quando a DFO apresenta imagens císticas, o diagnóstico diferencial por imagem torna-se mais complicado, assim como nos fibromas, os quais, no entanto, apresentam maior agressividade, o que pode ajudar a diferenciar as entidades. (PROSPERO, 2001) Outras lesões com similaridade radiográfica com a DFO são os fibromas ossificantes e tumores de células gigantes. Em pacientes com SMA, o diagnóstico diferencial se faz com Neurofibromatose tipo 1, na qual também estão presentes as manchas “café com leite” e anormalidades esqueléticas, sendo as mais comuns a pseudoartrose de tíbia e a cifoescoliose. (BOYCE, 2000; BOYCE et al., 1993)

Tratamento

Não existem medicações disponíveis capazes de alterar o curso da DFO. (BOYCE, 2000; BOYCE et al., 1993) Até a década de 1990, curetagem e enxertia ósseas eram realizadas como tratamento tradicional. Porém, devido à natureza genética da doença, as recidivas eram frequentes. (STANTON et al., 2012) O manejo atual da doença consiste em controlar as endocrinopatias, na SMA, e no tratamento da dor, na prevenção de fraturas e na otimização da funcionalidade na doença

óssea. As fraturas são abordadas de forma convencional, com hastes e parafusos. Em caso de compressão nervosa, a descompressão cirúrgica está indicada. O tratamento profilático para descompressão do nervo óptico aumenta o risco de perda visual e é contraindicado. (AMIT et al., 2011; CUTLER et al., 2006; LEE et al., 2002)

Desde a década de 90, o uso de bisfosfonatos tornou-se difundido no manejo da dor óssea. (OZDEMIR KUTBAY et al., 2015) Sua indicação no tratamento da doença foi baseada na observação de que há aumento na reabsorção óssea mediada por osteoclastos nas áreas afetadas, uma vez que os bisfosfonatos atuam inibindo essa reabsorção. De fato, à histologia é possível encontrar grande número de osteoclastos grandes, na superfície de interface entre o tecido fibroso típico da doença e o osso normal (parecido com o que acontece na doença de Paget), além de aumento nas concentrações de hidroxiprolina urinária, marcador bioquímico de reabsorção óssea. (ALBRIGTH et al., 1937; CANDELIERE et al., 1995; CHAPURLAT, 2006; FIRAT; STUTZMAN, 1968; GILBERTO; VIEIRA, 2007; H L JAFFE; L LICHTENSTEIN, 1942; YAMAMOTO et al., 1996) O uso dos bisfosfonatos na DFO tem sido associado à diminuição da dor, prevenção de fraturas e resolução radiográfica parcial das lesões. Além desses efeitos, já foi mostrado aumento de massa óssea com uso da medicação. (PARISI; OLIVERI; MAUTALEN, 2003) Liens, Delmas e Meunier, em 1994, após aplicação de bisfosfonatos em uma série de pacientes, notaram melhora radiográfica e mudanças nos marcadores bioquímicos de turnover ósseo (Tabela 2), além de melhora na dor óssea. (LIENS; DELMAS; MEUNIER, 1994) Em 1999, estudo brasileiro observou que a infusão de pamidronato endovenoso produziu melhora das dores ósseas e reduziu os níveis de fosfatase alcalina (FA; 37% - 54%) nos pacientes avaliados. (FARHAT et al., 1999) Parisi et al. (2003) também notaram melhora da dor com aplicação da medicação, e redução dos níveis de FA e collagen type 1 cross-linked C-telopeptide (CTX-1). (PARISI; OLIVERI; MAUTALEN, 2003) O estudo de Kutbay et al. (2015), com cinco pacientes, também mostrou melhora na dor óssea e redução nos níveis de deoxipiridinolina (DPD), além de melhora no padrão radiográfico. (OZDEMIR KUTBAY et al., 2015) Entre esses medicamentos, o Pamidronato é o bisfosfonato de segunda geração mais utilizado, (DRUMOND, 2009) sendo que o ácido

zoledrônico também mostrou-se efetivo. O alendronato oral, por outro lado, não apresentou bons resultados para controle de dor óssea, conforme estudo randomizado. (BOYCE et al., 2014) Atualmente, o uso dessas medicações tem sido indicado na presença de sintomas, não se baseando na alteração de marcadores de turnover ósseo ou prescrita a todos os pacientes em intervalos fixos. (BOYCE et al., 2014) É importante ressaltar que, até o momento, não existem Guidelines nos quais se padronize a dose adequada de ácido zoledrônico, pamidronato ou qualquer outro bisfetonato no tratamento de DFO, nem mesmo o número ou o intervalo entre as aplicações. Como já mencionado anteriormente, trata-se de distúrbio raro e as publicações existentes apresentam números amostrais modestos ou se restringem a “relatos de casos” (Anexo 1), com falta de estudos randomizados que orientem adequadamente a terapêutica. (GANDA; SEIBEL, 2014)

Tabela 2. Marcadores bioquímicos de “turnover” ósseo

Formação
Fosfatase alcalina óssea e/ou total (FA) (soro)
Osteocalcina (soro)
Pró-peptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo 1 (PINP)
Pró-peptídeo carboxiterminal do pró-colágeno tipo 1 (PICP) (soro)
Reabsorção
Hidroxiprolina (urina)
Interligadores do colágeno (cross-links) (urina e soro)
Piridinolinas totais
Piridinolina e/ou deoxipiridinolina livre
N-telopeptídeo (NTx)
C-telopeptídeo (CTx)
Fosfatase ácida tartarato-resistente (soro)

Fonte: Vieira, 2007.

Resposta ao Tratamento e seguimento

Diferentemente da doença de Paget, em que há marcadores de turnover ósseo bem estabelecidos para diagnóstico e seguimento, na DFO esta relação não está ainda bem definida, com alguns autores utilizando marcadores de formação, (FARHAT et al., 1999) e outros utilizando tanto estes como os de

reabsorção. (LIENS; DELMAS; MEUNIER, 1994; OZDEMIR KUTBAY et al., 2015; PARISI; OLIVERI; MAUTALEN, 2003) A definição desses marcadores permitiria a detecção mais precoce da resposta, ou não, ao tratamento, propiciando readequações terapêuticas mais ágeis. Desta forma, fica evidente a necessidade de mais estudos avaliando o tratamento medicamentoso na DFO, e as alterações bioquímicas resultantes, as quais poderiam indicar marcadores de resposta, auxiliando no seguimento desses pacientes.

Dor e Qualidade de Vida (QV)

A dor física é causa de sofrimento, incapacidade e repercute tanto do ponto de vista psicossocial quanto econômico, reduzindo a qualidade de vida e diminuindo a produtividade. (HANKE BOTTEGA; FONTANA, 2010) A International Association for the Study of Pain (IASP) define dor como uma “experiência sensitiva e emocional desagradável associada ou relacionada a lesão real ou potencial dos tecidos”. (SBED - SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA DOR, 2018) Resumidamente, a dor pode ser decorrente de lesão física ou associada a mecanismos mais complexos. Quando manifesta-se por curto período, de minutos a poucas semanas, é considerada aguda e, quando dura de meses a anos, crônica. É chamada de recorrente quando ocorre de forma aguda, mas repete-se com frequência. (SBED - SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA DOR, 2018) A dor crônica afeta entre 7 e 40% da população mundial. (SBED - SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA DOR, 2018)

Segundo Kelly, em estudo realizado nos Estados Unidos, a dor é manifestação comum nos pacientes com DFO, no entanto relativamente pouco estudada. (KELLY; BRILLANTE; COLLINS, 2008) Na série do autor, com 78 pacientes, a dor óssea em áreas acometidas estava presente em 67% dos pacientes. Já em coorte francesa, 165 dos 372 pacientes avaliados relatavam dor como sintoma inicial (44%),[(BENHAMOU et al., 2016) FRANCEDYS Study], enquanto que, em coorte inglesa, observou-se 98% dos pacientes com DFO (41 dos 42 avaliados) referindo dor. [RUDY - Rare and Undiagnosed Diseases Study, (FORESTIER-ZHANG et al., 2016)]

Tanto a dor aguda como a crônica, levam a alterações dos padrões de sono, mudanças no apetite e na libido, levando a irritação, menor capacidade de concentração e prejuízo da vida profissional, social e familiar. (HANKE BOTTEGA; FONTANA, 2010) Trata-se assim de um fenômeno multidimensional e de difícil caracterização, pois sofre a influência da percepção do indivíduo, considerando fatores emocionais, crenças e significado atribuído por este a dor, assim como do aprendizado resultante de eventos dolorosos prévios. (POSSO, 2002) Sendo assim é fácil compreender como a Qualidade de Vida é afetada.

A qualidade de vida tornou-se, nas últimas décadas, tema amplamente difundido e pesquisado, associado a diversas condições de saúde. (FARQUHAR, 1995) Apesar de temática atual, sua essência remete à antiguidade. De fato, se extrapolarmos o significado de qualidade de vida como felicidade, encontraremos, na filosofia aristotélica, sua definição como a prática de virtudes e a necessidade da complementação com os bens materiais como riqueza e beleza. (NORDENFELT, 1994a)

Inicialmente, a qualidade de vida foi associada ao ‘ter’. O economista Arthur Cecil Pigou, autor de *The Economics of Welfare*, 1920 (em tradução livre “A economia do bem estar”), criou a expressão “qualidade de vida” ao discutir economia e aspectos de vida, além do suporte governamental para as classes menos favorecidas. (WOOD-DAUPHINEE, 1999) No pós-guerra, o aspecto materialista tornou a expressão “qualidade de vida” (QV) como sinônimo de posses materiais, ou seja, teria maior QV aquele que pudesse adquirir mais bens, refletindo a sociedade capitalista e o crescimento econômico da época. (FERRAZ, 1998; PEREIRA; SOUSA; MENSURAÇÃO, 1981) A partir da década de 1960, passou-se a considerar a ampliação do significado do termo, levando-se em conta, além do bem estar material, o crescimento pessoal e a liberdade de pensamentos e expressão. (SIQUEIRA, 2015) Refletindo essa nova vertente, em 1964, o presidente dos Estados Unidos à época, Lyndon Johnson, declarou “os objetivos não podem ser medidos através do balanço dos bancos. Eles só podem ser medidos através da qualidade de vida que proporcionam às pessoas.” (FLECK et al., 1999)

Mais recentemente, a QV tem sido relacionada à saúde. Na década de 1970, foi associada ao valor que o indivíduo atribui à vida, considerando-se as

deteriorações funcionais, suas percepções e as próprias condições socioeconômicas induzidas pela presença de doença, assim como pelo tratamento instituído e sua visão do sistema assistencial nos aspectos político e econômico. (VEIGA-NETO; CASTELO BRANCO, 2013) À partir da década de 1990, o conceito de QV consolidou-se, tornando-se mais abrangente e a mesma sendo avaliada mais sistematicamente. (VEIGA-NETO; CASTELO BRANCO, 2013) Em 1995, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu QV como a “percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive, e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. (MUSSCHENGA, 2010) (THE WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 1995) Em 1996, a QV foi conceituada como o valor dado pelo paciente à sua vida quando esta é modificada pela percepção de limitações físicas, psicológicas e sociais influenciadas pela doença, outros agravos e o próprio tratamento, passando a ser considerada como parâmetro relevante a ser avaliado diante de uma determinada intervenção. (GIACHELLO, 1996)

Com o progresso tecnológico e a mudança do padrão de ocorrência das enfermidades, além do envelhecimento populacional, as doenças crônicas, muitas das quais sem possibilidade de cura, passaram a predominar no cenário epidemiológico. Logo, a assistência à saúde passa a ter como objetivo não só o prolongamento da vida como também a melhoria da QV, dentro de um aspecto biopsicossocial moderno da medicina. (NORDENFELT, 1994b) Assim, a QV tem, cada vez mais, se tornado um critério importante para a avaliação e acompanhamento dos tratamentos e intervenções instituídos na área da saúde, possibilitando estimar também o impacto das doenças crônicas no cotidiano dos pacientes. (GUYATT; FEENY; PATRICK, 1993)

As doenças raras de ordem genética, em geral, causam um importante impacto na QV dos indivíduos afetados e suas famílias pelo curso crônico e incurável. (SCHIEPPATI et al., 2008) As doenças que afetam o sistema musculoesquelético, como a DFO, além da frequente presença de dor óssea, podem estar associadas a fraturas e deformidade assim impactando em aspectos da qualidade de vida. (FORESTIER-ZHANG et al., 2016)

Historicamente, as pesquisas em doenças como a DFO tinham foco na patogênese e manifestações clínicas. (COHEN; BIESECKER, 2010) Mais recentemente, aumentou o número de estudos sobre dor e qualidade de vida, (TESTA; SIMONSON, 1996) permitindo assim estudar a gravidade e progressão da doença, tanto pela gradação da dor, como por aspectos relacionados à QV, promovendo uma avaliação mais abrangente dos pacientes. (RAJMIL; PERESTELO-PÉREZ; HERDMAN, 2010) Em geral, estudos realizados nos Estados Unidos e Europa indicam uma redução dos aspectos físicos relacionados à QV em pacientes com DFO quando comparados à população normal. (KELLY et al., 2005; MAJOOR et al., 2017)

A preocupação com a avaliação holística dos pacientes com DFO tem sido crescente, de forma que, em 2017, a Sociedade Britânica de Assistência Social (UK patient support society), a Sociedade de Auxílio à Displasia Fibrosa (Fibrous Dysplasia Support Society FDSS) e o Instituto Nacional de Oxford para pesquisa em Saúde (Oxford National Institute for Health Research NIHR) promoveram encontro internacional no qual foi discutida, além das questões fisiopatológicas, a perspectiva dos pacientes quanto aos tratamentos recebidos e à repercussão da doença sobre a QV. (BOYCE et al., 2017)

2. JUSTIFICATIVA

A DFO é uma doença rara com diagnóstico na maioria das vezes difícil, especialmente quando se faz necessário o uso de biologia molecular, possivelmente havendo sub-diagnóstico da doença. O tratamento também representa um desafio e vem sofrendo alterações ao longo dos anos. No passado, a cirurgia ortopédica com curetagem e enxertia era tida como padrão ouro. (BOYCE, 2000; BOYCE et al., 1993) Hoje se sabe que este tipo de técnica cirúrgica está associada a alta taxa de recidiva da doença. Na década de 1990, tornou-se difundido o uso de bisfosfonatos para tratamento da dor óssea, com possível efeito também sobre as alterações radiológicas, devido à inibição da reabsorção óssea com consequente diminuição da remodelação. (DRUMOND, 2009; OZDEMIR KUTBAY et al., 2015). A qualidade de vida (QV), na grande maioria dos pacientes que sofrem de dor, encontra-se reduzida em relação à população geral. Assim, em doenças crônicas e incuráveis como a DFO, o alívio da dor e a melhora da QV, possibilitando assim uma maior produtividade aos pacientes, tem sido o foco principal. Embora sejam considerados, atualmente, as melhores opções na abordagem da dor óssea na DFO, (BOYCE, 2000; BOYCE et al., 1993) ainda não se encontram padronizados a duração e a periodicidade do tratamento, os marcadores de resposta terapêutica, os bisfosfonatos de escolha, bem como não são totalmente conhecidas as repercussões ósseas dessa terapia. Isso acontece devido, provavelmente, à raridade desta moléstia e ao fato dos estudos avaliando este tratamento serem extremamente recentes e em número reduzido, particularmente no Brasil. Dessa forma, maior número de estudos sobre a DFO e seu tratamento medicamentoso, com maior tempo de seguimento e avaliando as repercussões sobre diferentes parâmetros de resposta, particularmente a dor e a QV, são necessários.

3. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do uso do pamidronato em pacientes com DFO, tendo sido considerados:

- como desfecho primário:
 - a eficácia do medicamento na melhora da dor e da qualidade de vida.
- como desfechos secundários:
 - variação do marcador bioquímico ósseo fosfatase alcalina após o uso do medicamento;
 - fraturas antes e após início do uso da medicação;
 - a segurança do pamidronato.

Objetivou ainda avaliar a correspondência entre os locais de dor referida e de acometimento ósseo cintilográfico pela doença.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), em 6 de junho de 2016 (CAAE: 55877916.2.0000.5411; parecer número 1.576.714 - Anexo 2).

Delineamento

Trata-se de estudo observacional, no qual foram avaliados os pacientes com DFO de forma prospectiva, por meio da aplicação de questionários e coleta de dados dos prontuários médicos, com foco no relato de presença de dor, QV, alterações cintilográficas ósseas e resultados bioquímicos.

Os pacientes foram avaliados durante suas consultas de rotina nos ambulatórios do Hospital das Clínicas da FMB-Unesp (HC-FMB-Unesp), sendo convidados a participar da pesquisa. Após a consulta, os pacientes eram encaminhados para entrevista com a pesquisadora principal, a qual era realizada individualmente, com preenchimento dos requisitos éticos e resposta do paciente aos questionários explicitados a seguir. Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo profissional (pesquisadora principal) em dois momentos, com diferença de cerca de um ano entre eles (Figura 1).

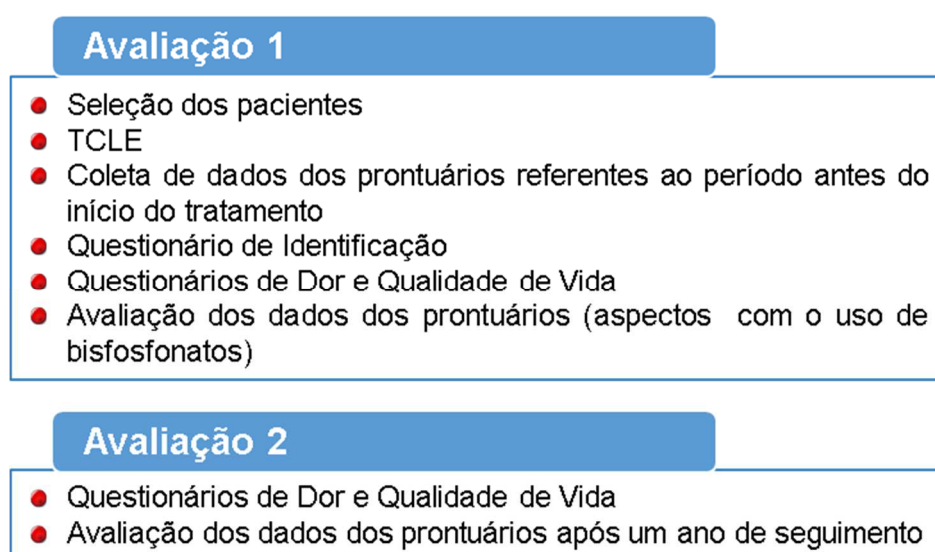


Figura 1. Avaliação prospectiva.

Os questionários foram utilizados para avaliação da QV e da dor. O tempo médio de duração da entrevista, realizada individualmente, foi de aproximadamente 40 minutos. A pesquisadora lia as questões e assinalava as respostas, após ter esclarecido o paciente e se certificado da total compreensão das questões. Os questionários foram aplicados na seguinte ordem: questionário básico com dados pessoais, marcação dos locais dolorosos no Mapa das Regiões Corporais (MAC) com instituição de notas a esses locais segundo a Escala Visual/Verbal Numérica para Avaliação de Dor (EVN) e frequência algica semanal, Inventário Breve da Dor (IBD) e SF-36. O mesmo procedimento foi repetido após cerca de um ano para todos os pacientes do estudo propiciando uma base de dados prospectiva com tempo de seguimento total de dois anos.

Foram também avaliados os prontuários médicos dos pacientes para coleta de dados gerais, bioquímicos e cintilográficos ósseos, relativos ao seguimento pregresso e atual.

Posteriormente, foi avaliada a correspondência entre a queixa dolorosa, avaliada por meio do Mapa das Áreas Corporais (MAC), simplificado para este estudo, e as regiões ósseas afetadas pela DFO, de acordo com o exame cintilográfico.

Pacientes

Foram convidados a participar do estudo os 11 pacientes portadores de DFO em seguimento nos ambulatórios de Distúrbios do Cálcio, de Tumores Ósseos, de Endocrinologia Pediátrica e de Oncologia Pediátrica Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp (HC-FMB-Unesp), durante o ano de 2016. Todos os pacientes, ou seus respectivos responsáveis legais, no caso de indivíduos abaixo dos 18 anos de idade, após explicações sobre todo o protocolo, leram, concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ou o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE; Anexo 3).

Assim, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo, constituiu-se um grupo de estudo composto por 11 indivíduos, sendo oito mulheres e três homens. Três deles (um rapaz e duas garotas) eram menores de

idade no início do seguimento e foram acompanhados de responsável durante as avaliações.

● **Critérios de Inclusão**

Foram considerados como critérios de inclusão o diagnóstico de DFO, realizado por meio de critérios clínicos, radiológicos e/ou histológicos, e a leitura, concordância e assinatura do TCLE ou do TALE.

● **Critérios de Exclusão**

Foram considerados como critérios de exclusão o diagnóstico de DFO, realizado por meio de critérios clínicos, radiológicos e/ou histológicos, e a leitura, concordância e assinatura do TCLE ou do TALE.

Métodos

Esquema de tratamento utilizado no HC-FMB-Unesp

Neste Serviço, os pacientes com DFO são tratados cirurgicamente conforme a necessidade como, por exemplo, no caso de deformidade grave, compressão nervosa ou fraturas. Os casos em adultos com dores ósseas, em geral, são tratados com pamidronato, um bisfosfonato de segunda geração, da seguinte forma: pamidronato endovenoso, 60 mg diluídos em 500mL de soro glicosado 5% ou soro fisiológico 0,9%, infundidos durante quatro horas, numa sequência de três dias de administração, completando a dose de 180mg/ciclo. (CHAPURLAT et al., 2012; PARISI; OLIVERI, 2009) A segunda aplicação é realizada após seis meses, mantendo-se o uso semestral da medicação conforme a manutenção da queixa de dor óssea. Em crianças, aplica-se 1mg de pamidronato para cada quilo de peso, também diluído em soro, num total de três dias de administração, completando a dose de 3mg por quilo de peso em cada ciclo. (CHAPURLAT et al., 2012; KOS et al., 2004)

A opção por esta medicação no serviço se dá pois é a medicação mais amplamente utilizada nos estudos publicados sobre tratamento medicamentoso com DFO (vide Anexo 1).

O pamidronato é um medicamento de administração endovenosa, com potente ação inibitória sobre a reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Tem forte afinidade por tecidos calcificados, ligando-se aos cristais de hidroxiapatita e inibe o acesso de precursores osteoclásticos ao tecido ósseo e sua subsequente transformação em osteoclastos maduros, com efeito anti-reabsortivo direto. A absorção é completa ao final da infusão endovenosa. As concentrações plasmáticas elevam-se rapidamente, caindo após interrupção da infusão. A porcentagem de pamidronato circulante ligado a proteínas plasmáticas é relativamente baixa (cerca de 54%) e aumenta quando as concentrações de cálcio estão patologicamente elevadas. Não ocorre biotransformação, sendo que, após infusão intravenosa, de 20% a 55% da dose são recuperados na urina em 72 horas como pamidronato inalterado e a fração remanescente permanece ligada ao osso. A velocidade de excreção urinária diminui com a redução do clearance de creatinina, embora a quantidade total excretada na urina não seja muito influenciada pela função renal. (GUTTERIDGE et al., 1996; HORTOBAGYI et al., 1996, 1998)

Apesar da relativa segurança, existem riscos associados ao seu uso. As reações adversas geralmente são leves e transitórias. As mais comuns são hipocalcemia assintomática e febre (um aumento de 1°C a 2°C) nas primeiras 48 horas após a infusão, com resolução em geral espontânea. Pode ainda ocorrer dor, eritema e edema no local da infusão; náuseas, vômito, anorexia, dor epigástrica, gastrite, constipação intestinal ou diarreia, cefaleia, hipertensão, leucopenia, anemia; hipopotassemia, hipofosfatemia ou hipomagnesemia. Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) têm sido relatados em pacientes que receberam bifosfonatos. Esses casos ocorrem em maior frequência nos pacientes oncológicos que foram submetidos à procedimento odontológico, sendo prudente evitar a realização de cirurgias odontológicas. (GUTTERIDGE et al., 1996; HORTOBAGYI et al., 1996, 1998)

Também foi relatada a piora da função renal com o uso prolongado do pamidronato. Assim, após infusão é adequado monitorização da função renal e

dos eletrólitos e realização de reposição de cálcio e vitamina D em pacientes deficientes.(BERENSON et al., 1998; GUCALP et al., 1992)

Dados dos prontuários

Os prontuários dos pacientes foram analisados buscando avaliar época do início dos sintomas relacionados à doença de base, presença de endocrinopatias e de manchas café com leite, especialidade inicialmente consultada e seguimento clínico, além de resultados de exames laboratoriais e de imagem. Foram também coletados dados sobre fraturas prévias e efeitos colaterais com o uso anterior de pamidronato.

Questionários

Neste estudo, foi utilizado um breve questionário para coleta de dados gerais dos pacientes (Anexo 4), sendo avaliados idade, gênero referido e raça referida, queixa principal, sítio de dor, presença de deformidade óssea ao exame físico, presença de restrição de movimentação, endocrinopatias associadas, presença de manchas “café com leite”, presença de critérios para SMA, primeira especialidade procurada.

A QV foi avaliada por meio do o questionário Medical Outcomes Study 36 Short-Form Health Survey (SF-36) (Anexo 5) (The Medicals Outcome Study 1989-1992) já traduzido e validado para a população brasileira. (CICONELLI, 1997)

A dor e sua influência sobre a QV foi avaliada por meio do Inventário Breve da Dor (IBD; Brief Pain Inventory; Anexo 6), (CLEELAND; RYAN, 1994) validado para o Brasil. (LIN et al.,2001; RASTOGI; BHADADA; BHANSALI, 2012)

Além disso, foi solicitado ao paciente que marcasse, no Mapa das Áreas Corporais (MAC; Anexo 7), (MARGOLIS; TAIT; KRAUSE, 1986) os locais dolorosos, dizendo com que frequência essas dores ocorriam (número de vezes por semana ou mês). Para avaliação da intensidade das dores, foi utilizada a Escala Visual Numérica para Avaliação da Dor, (HUSKISSON, 1974) [Versão Brasileira pelo

Ministério da Saúde, 2002 (Anexo 8)] por meio da qual o paciente atribuía notas para cada local apontado. Essa última escala tem sido amplamente utilizada para a população brasileira. (PEREIRA, 2009; PEREIRA; SOUSA; SOUSA, 1998; VEIGA-NETO; CASTELO BRANCO, 2013)

Avaliação da Qualidade de Vida (QV) e da dor

a) Medical Outcomes Study 36 Short-Form Health Survey (SF-36)

O SF-36 (Anexo 5), ferramenta reconhecida no estudo do status de saúde, amplamente utilizada em estudos nacionais e internacionais, foi um dos instrumentos utilizados para avaliação da QV. É o questionário genérico mais utilizado em diferentes doenças, inclusive em pacientes com DFO, podendo ser aplicado a qualquer tipo de paciente. (CICONELLI, 1997)

É um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 domínios (componentes): Capacidade Funcional, Aspectos Físicos, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental. Os quatro primeiros domínios compõem a Dimensão A (ou Saúde Física) e os quatro últimos a Dimensão B (ou Aspectos Psíquicos/Sociais).

As 36 questões foram estruturadas com várias possibilidades de pontuação (por exemplo, de 1 a 6; ou de 1 a 5). A variação é de intensidade crescente ou decrescente, conforme cada questão. Para a obtenção dos escores, as questões devem ser pontuadas de acordo com normas pré-estabelecidas. Posteriormente, os valores das questões são transformados em notas para cada um dos 8 domínios. Assim, cada um desses componentes possui um escore, cuja pontuação varia de zero a 100, sendo zero o pior e 100 o melhor estágio de qualidade de vida.

O SF-36 inclui, ainda, um item de avaliação das alterações de saúde ocorridas no período de um ano e que não é pontuado (questão 2), mas que é utilizado para comparação da saúde em geral. (CICONELLI, 1997)

b) *Inventário Breve da Dor (IBD)*

O IBD foi concebido com o objetivo de ser fácil de aplicar, rápido e simples, constituindo um método genérico prático de medição e avaliação da dor numa perspectiva multidimensional, com muito boas propriedades psicométricas, que vem sendo cada vez mais utilizado no contexto clínico e de investigação. Inclui 15 itens que avaliam a existência, gravidade, localização, interferência funcional, estratégias terapêuticas aplicadas e eficácia do tratamento da dor. Sucintamente, contém um item dicotômico para verificação da existência de dor, um para a localização da dor através da indicação das áreas de dor num diagrama representativo do corpo humano, uma escala de gravidade da dor constituída por quatro itens (máximo, mínimo, em média e neste momento) com escalas numéricas de classificação (de 0 a 10), um item para registo das estratégias terapêuticas aplicadas, um que quantifica em termos percentuais a eficácia dos tratamentos aplicados e, finalmente, uma escala de interferência funcional constituída por sete itens com escalas numéricas de classificação (de 0 a 10) que avaliam a interferência da dor nas atividades gerais, humor, mobilidade, trabalho, relações pessoais, sono e prazer de viver. A evidência existente demonstra que este é um instrumento válido, reprodutível e sensível na detecção, acompanhamento e caracterização da dor. A qualidade e importância deste questionário são evidenciadas pela existência de versões validadas em mais de 10 línguas e pelo fato de ser um questionário recomendado por grupos de consenso na área da medição e avaliação da dor. (AZEVEDO F.L. ET AL., 2007)

Avaliação da topografia, intensidade e frequência da dor

a) *Mapa das Áreas Corporais (MAC)*

O MAC é dividido em 45 regiões, sendo separado em regiões anterior (numeradas de 1 a 22) e posterior do corpo (de 23 a 45; Anexo 7). (MARGOLIS; TAIT; KRAUSE, 1986)

Como este estudo visou avaliar em especial a dor óssea fazendo um paralelo entre dor referida e presença de acometimento ósseo à cintilografia, para facilidade da análise dos dados, as regiões anteriores e posteriores foram agrupadas, fornecendo um MAC simplificado (Tabela 3). Assim, os locais do corpo constituídos de mais de um osso, como por exemplo a perna, onde encontram-se Tíbia e Fíbula, ainda que apenas um destes dois ossos fosse acometido, seria apenas considerado como “Perna”. Já o acometimento costal, foi considerado apenas como “Região torácica”, direito ou esquerdo, enquanto que acometimento radial ou ulnar foi considerado como em “Antebraço”.

Tabela 3. Mapa das Áreas Corporais Simplificado

Regiões numéricas	Correspondente	Lados*
1 e 24	Crânio	D
2 e 23	Crânio	E
3 e 25	Região cervical	
4 e 27	Ombro, clavícula e escápula	D
5 e 26	Ombro, clavícula e escápula	E
12 e 35	Região torácica (costelas, coluna torácica e esterno)	D
13 e 34	Região torácica (costelas, coluna torácica e esterno)	E
14 e 15	Abdome	
36 e 37	Região lombar	
39	Pelve / Nádega	D
38	Pelve / Nádega	E
16	Genital	
6 e 29	Braço	D
7 e 28	Braço	E
8 e 37	Antebraço	D
9 e 30	Antebraço	E
10 e 33	Mão	D
11 e 32	Mão	E
17 e 41	Coxa	D
18 e 40	Coxa	E
19 e 43	Perna	D
20 e 42	Perna	E
21 e 45	Pé	D
22 e 44	Pé	E

* D = direito; E = esquerdo

b) *Escalas Visual Numérica e Escala Verbal Numérica*

As escalas unidimensionais avaliam somente uma das dimensões da experiência dolorosa, e dentre as mais usadas, destacam-se as Escala Visual Numérica e Escala Verbal Numérica graduadas de zero a 10, nas quais zero significa ausência de dor e 10, a pior dor imaginável. (Anexo 8) [(HUSKISSON, 1974); Versão Brasileira pelo Ministério da Saúde, 2002]

A Escala Visual Numérica consiste numa régua dividida em onze partes iguais, numeradas sucessivamente de zero a 10. Pretende-se que o doente faça a equivalência entre a intensidade da sua dor e uma classificação numérica, sendo que zero corresponderia à classificação “Sem dor” e 10 à classificação “Dor máxima” (dor de intensidade máxima imaginável). Na Escala Verbal Numérica, procede-se ao mesmo raciocínio, sendo que o paciente verbaliza qual seria a classificação de sua dor de zero a 10. Estas escalas têm a vantagem de facilitar a comunicação sobre a dor, constituindo-se em instrumento para comparações futuras.

Neste estudo, a intensidade da dor, de acordo com a Escala Visual Numérica, foi avaliada para cada uma das regiões dolorosas, de acordo com o MAC. No caso de dificuldade de interpretação dos números escritos, foi solicitado que o paciente verbalizasse a intensidade de sua dor por meio de uma nota (Escala verbal Numérica), utilizando-se do mesmo princípio.

A intensidade da dor foi ainda categorizada da seguinte forma: (Drumond, 2000)

- fraca (intensidade igual ou menor que 3);
- moderada (intensidade de 4 a 6);
- intensa (intensidade de 7 a 9);
- insuportável (intensidade 10);

c) *Frequência referida das dores*

Foi solicitado que o paciente informasse, qual era, em geral, a frequência que ocorriam as referidas dores, após foram separados em 3 grupos, arbitrariamente:

- menos de uma ocorrência por semana;
- de uma a 3 ocorrências por semana;
- mais de quatro ocorrências por semana.

Cintilografia Óssea

A cintilografia óssea de todo o esqueleto foi realizada no Serviço de Medicina Nuclear do HC-FMB-Unesp. Para a realização do exame não é necessário preparo ou mesmo jejum. É administrado o radiofármaco Tecnécio-99-metaestável ($^{99m}\text{Tc-MDP}$) endovenoso (o tecnécio-99m é produto do decaimento radioativo do molibdênio-99, ele é ligado à metilenodifosfonato MDP tornando-se útil na medicina nuclear diagnóstica). (RÊGO et al., 2005) Após a administração, é captada imagem do esqueleto em duas a três horas, com auxílio de câmara de cintilação (Millennium MG; marca GE; Georgia, EUA).

Após análise da cintilografia óssea, foi possível classificar os pacientes quanto à presença de doença monostótica, poliostótica ou crânio-facial. (ANITHA et al., 2015; RAMSEY; STRONG; FRAZELL, 1968)

Correspondência entre regiões dolorosas e captação cintilográfica óssea

Para a avaliação da correspondência entre pontos dolorosos e captação cintilográfica, foram utilizados o MAC simplificado (Tabela 4) e as imagens obtidas com a cintilografia óssea. Os sítios de captação também foram agrupados, do ponto de vista topográfico, a exemplo do MAC.

Dosagens Bioquímicas

Foram obtidos dados dos prontuários médicos quanto às dosagens séricas de cálcio (Ca), albumina (Alb), magnésio (Mg), fósforo (P) e fosfatase alcalina (FA), coletados imediatamente antes do início do ciclo de infusão de pamidronato e 2 horas após a última aplicação (terceiro dia, Tabela 4).

Tabela 4. Exames laboratoriais utilizados no estudo.

Dosagem	Metodologia	Aparelho	Valores de referência
Cálcio total	Química seca	Modelo Vitros 950 (J & J, ROCHESTER, NY, EUA)	8,4 – 10,2mg/dL
Magnésio	Química seca	Modelo Vitros 950 (J & J, ROCHESTER, NY, EUA)	1,58 – 2,55mg/dL
Fósforo	Química seca	Modelo Vitros 950 (J & J, ROCHESTER, NY, EUA)	2,5 – 4,5mg/dL
FA total	Química seca	Modelo Vitros 950 (J & J, ROCHESTER, NY, EUA)	36 – 126U/L

FA: fosfatase alcalina

Análise Estatística

Os dados foram descritos como frequência e porcentagem, quando qualitativos, e média e desvio padrão, ou mediana, valores mínimo e máximo, quando quantitativos.

Para as variáveis contínuas foi realizado teste de normalidade para verificação da distribuição de dados. Todas as variáveis contínuas analisadas dos questionários apresentaram distribuição simétrica sendo adotado teste t de Student para as análises comparativas dos grupos, sendo o teste aplicado tanto para avaliação de notas de dor referida como para o SF-36 e para a quase totalidade do IBD, onde o item sobre uso de analgésicos foi avaliado através do teste de proporções.

Para a análise dos dados bioquímicos foi aplicado ajuste para medidas repetidas seguidos de teste de Tukey possibilitando comparações múltiplas entre os vários ciclos de infusão de pamidronato.

O programa SAS, versão 9.3, foi utilizado para realizar as análises. O nível de significância adotado foi de 5%.

5. RESULTADOS

Os pacientes estudados caracterizaram-se por tratar-se, na maioria, de mulheres (n=8; 72,7%), com raça referida branca (n=8; 72,7%) e com ensino fundamental (n=6; 54,5%; Tabela 5).

Tabela 5. Características demográficas dos 11 pacientes estudados.

Características	
Mulheres*	8 (72,7)
Branco*	8 (72,7)
Idade (anos)**	27,3 ± 12,4
Escolaridade	
Analfabetos*	1 (9,1)
Ensino Fundamental*	6 (54,5)
Ensino Médio*	2 (18,2)
Ensino Superior*	2 (18,2)

*n (%); **média ± desvio padrão; N: número; %: percentual.

O início dos sintomas dos pacientes foi, em média, aos 16,8 anos [\pm DP de 13,7 anos; mediana de 15 anos (mínimo de 3 e máximo de 40 anos)]. As mais frequentes manifestações que motivaram a primeira consulta médica foram a dor óssea isolada (n=4; 36,4%) e as fraturas isoladas (n=3; 27,3%). A primeira especialidade consultada foi a Clínica Geral / Pediatria, por 4 (36,4%), e a Ortopedia, por 3 pacientes (27,3%). O restante dos casos procuraram por outras especialidades, sendo que nenhum consultou inicialmente com endocrinologista (Tabela 6).

Tabela 6. Manifestações que motivaram a primeira consulta e especialidade consultada.

Parâmetros avaliados Manifestações	Pacientes	
	n	%
Início dos sintomas		
● Infância (0-12 anos) *	5	45,5
● Adolescência (12-18 anos) *	3	27,3
● Adulto (>18 anos)	3	27,3
Sintomas iniciais		
Dor óssea	4	36,4
Fratura	3	27,3
Tumoração	1	9,1
Dor + Tumoração	1	9,1
Endocrinopatias e outras	2	18,2
Especialidade consultada		
Clínico geral/Pediatra	4	36,36
Ortopedista	3	27,27
Outras especialidades	4	36,36
Endocrinologista	0	0

n: número; %: percentual. *Segundo o estatuto da Criança e do Adolescente, Lei 8.069 de 1990, a criança é a pessoa até 12 anos incompletos e o adolescente de 12 a 18 anos incompletos.

Sete pacientes apresentavam mais de um osso acometido (63,6%), com cinco casos (45,6%) apresentando dois a quatro ossos displásicos, enquanto que a forma crânio-facial ocorreu em três indivíduos (27,3%). As manchas café-com-leite foram observadas em oito (72,7%) e as endocrinopatias em dois (18,2%) pacientes (Tabela 7). As endocrinopatias apresentadas foram hipertireoidismo (um caso) e puberdade precoce (um caso).

Ao longo do seguimento da DFO, seis pacientes (54,6%) apresentaram fraturas, sete (63,6%) foram operados devido à síndrome compressiva, ou fraturas, decorrentes da própria doença, dos quais dois (28,6%) foram submetidos a mais de três cirurgias e sete (63,6%) evoluíram para restrição à movimentação.

Tabela 7. Apresentação clínica dos casos.

Parâmetros avaliados	Pacientes	
	n	%
Acometimento ósseo		
Poliostótica:	7	63,64
● 2 a 4 ossos acometidos	5	45,45
● Mais de 5 ossos	2	18,18
Craniofacial	3	27,27
Monostótica	1	9,09
Outras manifestações		
Manchas café-com-leite	4	36,4
Manchas + Endocrinopatias	1	9,1
Endocrinopatias	1	9,1
Nenhuma	5	45,4

n: número; %: percentual.

Considerando-se o MAC, todos os pacientes apresentavam pelo menos uma AC acometida pela DFO, de acordo com a cintilografia. O número médio (\pm DP) de AC acometidas foi de 6,54 (\pm 6,97), correspondendo a 27,3% do total de 24 AC consideradas (Tabela 8).

Todos os pacientes apresentavam dor em ao menos uma AC acometida pela doença. O número médio (\pm DP) de locais dolorosos e com acometimento cintilográfico foi de 2,82 (\pm 1,72), correspondendo a 11,8% das AC totais e a 43,1% das AC acometidas, com nota média de dor de 5,89 (\pm 2,42) (Tabela 9).

Seis pacientes (54,5%) apresentavam dor em locais sadios à cintilografia. O número médio (\pm DP) de locais dolorosos sem acometimento cintilográfico foi de 2,72 (\pm 3,66), correspondendo a 11,3% das AC totais e a 15,6% das AC sadias, com nota média de dor de 2,15 (\pm 2,74) (Tabela 8). A nota da dor foi superior nas AC acometidas cintilograficamente do que nas sadias ($p=.0,0092$; Tabela 9; Figura 2).

Tabela 8. Manifestação dolorosa e áreas corporais acometidas*.

	Número de AC e nota da dor [†]	Geral** (%)	Relativo*** (%)
AC acometidas* (n)	6,54 ± 6,97	27,3	—
● com dor (n)	2,82 ± 1,72	11,8	43,1
● nota dor (AC acometidas*) [†]	5,89 ± 2,42 ^B	—	—
● sem dor (n)	3,72 ± 5,58	15,5	56,9
AC sadias* (n)	17,45 ± 6,97	72,7	—
● com dor (n)	2,72 ± 3,66	11,3	15,6
● nota dor (AC sadias*) [†]	2,15 ± 2,74 ^A	—	—
● sem dor (n)	14,72 ± 5,86	61,3	84,4

*Segundo a cintilografia adaptada para o Mapa das Áreas Corporais (MAC). **Geral: todas as áreas corporais avaliadas, de acordo com o acometimento à cintilografia e à presença de dor, em relação ao total de áreas corporais consideradas. ***Relativo: áreas corporais, de acordo com a presença de dor, em relação às áreas corporais acometidas à cintilografia. AC: áreas corporais. [†]Nota de 0 a 10, segundo a Escala Numérica da Dor; comparação entre a nota das AC acometidas e sadias. [†] média ± desvio padrão; teste t de Student; letras maiúsculas indicam comparação entre linhas; B>A; p= 0,0092.

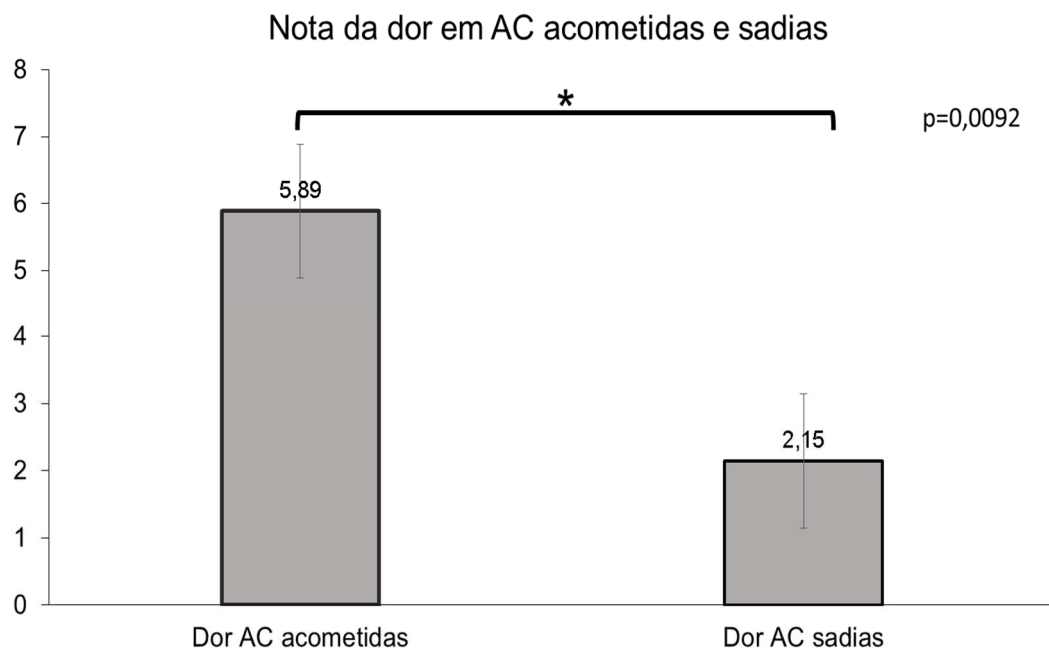


Figura 2. Nota da dor referida, segundo a Escala Numérica da Dor, em áreas corporais acometidas ou não. *Teste t de Student.

A frequência de dor foi relatada como rara por um, comum por três e muito comum por sete pacientes (Tabela 9).

Tabela 9. Frequência relatada de dor.

Frequência de dor	Pacientes	
	n	%
< 1 vez/semana	1	9,1
1 - 3 vezes/semana	3	27,27
> 4 vezes/semana	7	63,63

Observou-se concordância entre cintilografia positiva e presença de dor em 60 e cintilografia negativa e ausência de dor em 334 AC avaliadas (Tabela 10). A presença de dor apresentou 41,7% de sensibilidade, 87% de especificidade, 54,5% de VPP, 79,9% de VPN e acurácia de 74,6% para a localização de AC acometidas pela DFO, considerando-se a cintilografia óssea como método de referência.

Tabela 10. Concordância entre presença de dor e comprometimento ósseo* nas áreas corporais avaliadas.

*Segundo a cintilografia adaptada para o Mapa das Áreas Corporais (MAC).

Dor	Cintilografia		Total (n)
	Positiva (n)	Negativa (n)	
Presente	60	50	110
Ausente	84	334	418
Total	144	384	528

Na avaliação da QV, no início do seguimento, por meio do SF-36, observou-se escores médios abaixo de 50 pontos nos aspectos sociais, emocionais e estado geral de saúde. Capacidade funcional atingiu escore médio acima de 60 pontos (Tabela 10). Com relação ao item dor, dois pacientes (18,2%) apresentavam escore abaixo de 50 (valor mínimo de 40), sete (63,6%) tinham escore de 50 e dois (18,2%) acima (valor máximo de 60). Com relação ao escore total, cinco (45,5%) pacientes apresentaram escore de dor abaixo de 50 (valor mínimo de 17,0) seis (54,5%) acima de 50 pontos (valor máximo de 76,5).

Tabela 11. *Medical Outcomes Study 36 Short-Form Health Survey (SF-36)* no momento inicial do seguimento.

Componentes	SF-36*
Capacidade Funcional	62,72 ± 20,04
Aspectos Físicos	50,0 ± 46,09
Dor	50 ± 6,32
Estado Geral de Saúde	46,36 ± 11,42
Vitalidade	52,27 ± 28,58
Aspectos Sociais	47,72 ± 16,60
Aspectos Emocionais	48,48 ± 45,61
Saúde Mental	59,63 ± 26,68
Dimensão A	52,27 ± 18,59
Dimensão B	51,94 ± 22,57
Escore total	52,15 ± 18,96

*Média ± desvio padrão. No SF-36, os valores dos escores são calculados de forma que todos os valores abaixo de 50 estariam relacionados à percepções piores de saúde, enquanto que valores acima de 50 a uma percepção de melhor qualidade de saúde.

A segunda ferramenta utilizada para avaliação da QV foi o IBD, cujos resultados encontram-se na tabela 12. Quase metade dos pacientes apresentava dor no momento da aplicação do questionário (45,5%), enquanto que 63,6% fazia uso de analgésicos simples, com melhora média de 59,1% da dor.

Tabela 12. Inventário *Breve da Dor (IBD)* no momento inicial do seguimento.

Questões	Resposta
Presença de dor hoje (Sim - %)	45,5
2. Figura representativa corporal	---
3. Pior dor nas últimas 24h [†]	4,81 ± 4,02
4. Dor mais fraca nas últimas 24h [†]	2,09 ± 3,14
5. Média da dor [†]	5,54 ± 3,01
6. Dor agora [†]	2,27 ± 3,63
7. Uso de analgésicos	
a) Simples	63,6%
b) Opióides	9,1%
c) Outros métodos	27,3%
8. Melhora da dor com analgésicos (%) [†]	59,1 ± 34,7
9. Interferência da dor ^{**†}	
9.a Atividade geral	5,63 ± 3,55
9.b Humor	7,18 ± 3,28
9.c Caminhar	3,63 ± 3,69
9.d Trabalho	7,72 ± 3,60
9.e Relacionamentos	4,90 ± 3,83
9.f Sono	5,54 ± 3,38
9.g Apreciar a vida	7,54 ± 3,29

*O paciente assinala o quanto o uso da medicação alivia sua dor, numa escala de 0 a 100, expresso como porcentagem. Assim, a falta total de alívio corresponderia a 0%, enquanto que o alívio completo corresponderia a 100%.** O paciente, numa escala de 0 a 10, assinala o quanto a dor interfere nas atividades diárias. Assim 0, não afeta, 5 significa uma interferência de 50% e 10, significa 100% de interferência na capacidade de realizar atividades cotidianas. † média ± desvio padrão.

No início da coleta de dados, seis pacientes (54,5%) já faziam tratamento clínico com pamidronato, enquanto que dois iniciaram o tratamento após a primeira coleta de dados e três não receberam terapia específica. Os casos tratados receberam, em média, 7,37 ciclos da medicação por paciente ($\pm DP = 5,04$; mediana = 7; mínimo = 1 e máximo = 14 ciclos). Quatro (50%) dos pacientes tratados receberam de um a cinco ciclos de pamidronato, enquanto que um (12,5%) recebeu de seis a 10 e três (37,5 %) foram tratados com mais de 10 (Tabela 13).

Tabela 13. Tratamento medicamentoso com pamidronato.

Tratamento	N	%
Pacientes tratados	8	100
Total ciclos recebidos	59	—
● 1-5 ciclos	4	50
● 6-10 ciclos	1	12,5
● >10 ciclos	3	37,5

N: número; %: percentual.

Após o tratamento com os ciclos de pamidronato, as concentrações séricas de Ca, alb, Ca corrigido, P, Mg e FA não se alteraram de forma significativa ($p > 0,05$; Tabela 14).

Tabela 14. Exames bioquímicos antes e depois do tratamento* com pamidronato.

Exames	Pré-ciclos de pamidronato	Pós-ciclos de pamidronato	p
Ca	9,16 ± 0,52	8,81 ± 0,5	0,99
Alb	3,89 ± 0,50	3,67 ± 0,42	0,81
Cac	9,18 ± 0,43	9,07 ± 0,41	0,51
P	3,42 ± 0,71	3,07 ± 0,60	0,99
Mg	1,92 ± 0,14	1,92 ± 0,13	0,82
FA	217,4 ± 218,65	160 ± 165,84	0,99

*Média ± desvio padrão, teste de Tukey-Kramer. Significância: $p < 0,05$. Ca: cálcio; Alb: albumina; Cac: cálcio corrigido pela albumina; Mg: magnésio; P: fósforo; FA: fosfatase alcalina.

Tanto os pacientes tratados como os não tratados com pamidronato não apresentaram diferença quanto à dor, avaliada pela END, quando comparados o 1º. e o 2º. ano de seguimento ($p > 0,05$; Tabela 15).

Tabela 15. Comparação* das notas de dor referentes aos dois anos avaliados, em Áreas Corporais acometidas ou sadias, conforme o uso ou não de pamidronato.

Áreas Corporais (ACs)**	Pacientes	Ano 1	Ano 2	p [‡]
		Nota DOR*	Nota DOR*	
ACs acometidas ***	Todos pacientes	6,01±2,25	5,02±1,25	0,21
	Tratados com pamidronato	2,81±2,93	4,36±2,99	0,23
	Sem tratamento	6,10±1,82	5,5±0,87	0,61
p [†]		0,75	0,75	
ACs sadias	Todos pacientes	4,35±3,01	6,25±1,09	0,34
	Tratados com pamidronato	5,88±1,48	5,31±2,04	0,50
	Sem tratamento	5,06±2,54	3,19±2,99	0,16
p [†]		0,14	0,31	
p [¥]		0,06	0,50	

*Segundo a Escala Numérica da Dor; média ± desvio padrão, teste t de Student; † Tratados com pamidronato *versus* Sem tratamento; ‡ Ano 1 *versus* Ano 2; ¥ Todos pacientes com ACs acometidas *versus* Todos pacientes com ACs sadias. **Segmentos corpóreos, divididos de acordo com o Mapa das Áreas Corporais. ***Que apresentaram captação à cintilografia de esqueleto.

Comparando-se os pacientes tratados com pamidronato com os não tratados, quanto ao SF36, em geral (considerando-se o 1º e o 2º. anos conjuntamente), não se observou diferença em nenhum dos domínios (p> 0,05; Tabela 16).

Tabela 16. *Medical Outcomes Study 36 Short-Form Health Survey (SF-36)**, conforme uso ou não de pamidronato, considerando-se o 1º e o 2º anos conjuntamente.

	Com Pamidronato**	Sem Pamidronato**	p
Capacidade Funcional	63,9±24,35	66,90±11,9	0,75
Aspectos Físicos	53,6±46,9	68,7±39,5	0,45
Dor	50,7±7,3	53,7±5,2	0,31
Estado Geral de Saúde	45,4±13,6	51,2±12,7	0,33
Vitalidade	49,6±28,5	68,7±15,3	0,09
Aspectos Sociais	43,7±16,1	53,1±5,8	0,06
Aspectos Emocionais	59,5±45,6	58,3±49,6	0,95
Saúde Mental	58,3±25	71±18,5	0,22
Dimensão A	52,5±20,1	61,9±12,1	0,25
Dimensão B	54,1±22,8	60,8±20,4	0,50
Escore	53,8±24,6	61,5±14,6	0,31

*Avaliado de acordo com a somatória de cada domínio em dois momentos (1º. e 2º. Ano). **Média ± desvio padrão, teste de Student. No SF-36, os valores dos escores são calculados de forma que todos os valores abaixo de 50 estariam relacionados à percepções piores de saúde, enquanto que valores acima de 50 a uma percepção de melhor qualidade de saúde.

Também, tanto os pacientes tratados como os não tratados com pamidronato, não apresentaram variação significativa quanto ao questionário, comparando-se o 1o. e o 2o. anos de seguimento ($p > 0,05$; Tabela 17).

Tabela 17. *Medical Outcomes Study 36 Short-Form Health Survey (SF-36)*, no 1º e 2º anos de seguimento, conforme uso ou não de pamidronato.

	Sem pamidronato*			Com pamidronato*		
	Ano 1	Ano 2	p	Ano1	Ano 2	p
Capacidade Funcional	68±15,2	65,0±5,0	0,75	45,8±33,8	64,4±26,1	0,26
Aspectos Físicos	60±45,4	83,3±28,9	0,46	42±48,4	76±30,5	0,13
Dor	52±4,5	56,7±18,9	0,24	47,5±18,9	52,5±14,1	0,58
Estado Geral de Saúde	48±8,4	56,7±5,8	0,39	38,3±22,7	36,9±25,9	0,91
Vitalidade	63±17,2	78,3±2,3	0,18	45±32,2	48,1±31,7	0,85
Aspectos Sociais	55±6,8	50±0	0,17	48,3±14,3	50±5,3	0,79
Aspectos Emocionais	40±54,8	88,9±19,2	0,19	59,4±32,5	58,7±46,1	0,97
Saúde Mental	67,2±21,2	77,3±14	0,49	67±22,9	64,7±21,2	0,87
Dimensão A	58,2±14,4	68±3	0,30	47,6±28,7	60,6±30,7	0,43
Dimensão B	54,1±22,8	72,07±10,6	0,25	51,1±23,3	54,9±22,8	0,76
Escore	56,6±16,7	69,5±5,8	0,25	46,4±23,1	54,9±23,5	0,51

*Média ± desvio padrão, teste t de Student. No SF-36, os valores dos escores são calculados de forma que todos os valores abaixo de 50 estariam relacionados à percepções piores de saúde, enquanto que valores acima de 50 a uma percepção de melhor qualidade de saúde.

Comparando-se os pacientes tratados com pamidronato com os não tratados, pelos dados agrupados nos dois anos de questionários, quanto ao IBD, notou-se que maiores percentuais de pacientes tratados faziam uso de analgésicos que os não tratados ($p= 0,00607$), não havendo diferença significativa entre os grupos quando subdivididos quanto ao tipo de analgésicos. Nenhum dos pacientes não tratados fazia uso de analgésicos opióides (Tabela 18).

Tabela 18. Comparação dos pacientes tratados ou não com pamidronato, considerando-se o 1º e o 2º. anos conjuntamente, em relação ao Inventário Breve da Dor (IBD).

Questão	Sem Pamidronato	Com pamidronato	p
1. Teve dor hoje (Sim; %)	62,5	50	
2. Figura representativa	—	—	—
3. Pior dor últimas 24h [†]	5±3,8	4,4±4,1	0,75
4. Dor mais fraca últimas [†] 24h	1,4±2	2,9±4,2	0,34
5. Média da dor [†]	4,4±3,2	6,1±2,6	0,20
6. Dor agora [†]	1,2±1,7	2,4±3,9	0,37
7. Uso de Analgésicos (Sim; %) Σ	50 ^a	92,8 ^b	0,00607
Simples/ AINE	50%	71,4%	0,0588
Opióides	0%	21,4%	0,10
Nenhum/ Outros métodos	50%	7,2%	0,20
8. Melhora dor c/ analgésicos (%) [†]	36,2±27,7	60,8±41	0,15
9. Interferência da dor [†]	4,7±3,1	3,9±4,4	0,64
a. Atividade geral	4,9±3,6	6,2±3,5	0,40
b. Humor	3,6±3,2	2,5±3,5	0,47
c. Caminhar	4,6±3,9	6,1±4,2	0,44
d. Trabalho	4,1±3,4	3,8±3,7	0,85
e. Relacionamentos	3,2±3,6	5,1±3,1	0,24
f. Sono	5,1±3,5	5,1±4,2	0,98

h: hora; %: percentagem. *O paciente assinala o quanto o uso da medicação alivia sua dor, numa escala de 0 a 100, expresso como percentagem. Assim, a falta total de alívio corresponderia a 0%, enquanto que o alívio completo corresponderia a 100%. ** O paciente, numa escala de 0 a 10, assinala o quanto a dor interfere nas atividades diárias. Assim 0, não afeta, 5 significa uma interferência de 50% e 10, significa 100% de interferência na capacidade de realizar atividades cotidianas. [†] média \pm desvio padrão; teste t de Student; letras minúsculas indicam comparação entre colunas; b>a; p< 0,05. Σ Teste de proporções

Quando comparados, separadamente, os pacientes que receberam tratamento com os não tratados, ao longo de um ano de seguimento, observou-se que, nos pacientes tratados, após um ano, houve redução na interferência da dor para a realização de atividades cotidianas (gerais), na habilidade de caminhar e na qualidade do sono (p< 0,05). Não foram observadas outras diferenças significantes entre os grupos (Tabela 20; Figura 3).

Tabela 20. Comparação[†] entre o início e o 2º. ano do estudo, nos pacientes tratados ou não com pamidronato, em relação ao Inventário Breve da Dor (IBD).

Questão	Sem Pamidronato			Com Pamidronato		
	Ano 1	Ano 2	p	Ano 1	Ano 2	p
1. Teve dor hoje (sim)	60%	66,7%		50%	50%	
2. Figura representativa	—	—	—	—	—	—
3. Pior dor últimas 24h [†]	5,8±3,5	3,7±4,7	0,48	4±4,6	3,6±4,1	0,87
4. Dor mais fraca últimas 24h [†]	1,2±1,6	1,7±2,9	0,77	2,8±4	2,2±4,2	0,79
5. Média da dor [†]	4,8±3,5	3,7±3,2	0,66	6,2±2,7	5,9±2,4	0,83
6. Dor agora [†]	1,4±1,9	1±1,7	0,78	3±4,7	1,4±2,9	0,43
7. Uso de Analgésicos	60%	33,3%	0,47	100%	87,5%	1,0
Simples/ AINE	60%	33,3%	0,47	67,7%	75%	0,65
Opióides	0%	0%	1,0	33,3%	12,5%	1,0
Nenhum/ Outros métodos	40%	67,7%	1,0	0%	12,5%	1,0
8. Melhora dor c/ analgésicos (%) [†]	32±23,9	43,3±37,8	0,61	81,7±24,8	55±47,2	0,23
9. Interferência da dor [†] :	5,2±1,6	4±5,3	0,63	6±4,8	2,9±3,5	0,18
a. Atividade geral	5,6±3,8	3,7±3,5	0,50	8,5±2,3 ^b	4,6±3,1 ^a	0,02*
b. Humor	4±2,9	3±4,4	0,70	3,3±4,5	1,2±2	0,26
c. Caminhar	5,2±4,2	3,7±4	0,63	9,8±0,4 ^b	3,2±3 ^a	0,0004*
d. Trabalho	4±3,1	4,3±4,5	0,90	5,7±4,5	3,1±2,6	0,20
e. Relacionamentos	4,6±4	1±1	0,19	6,3±2,9	3,7±2,7	0,11
f. Sono	6,2±3,6	3,3±3,1	0,29	8,7±2,8 ^b	2,7±2,8 ^a	0,002*

h: hora; %: porcentagem. *O paciente assinala o quanto o uso da medicação alivia sua dor, numa escala de 0 a 100, expresso como porcentagem. Assim, a falta total de alívio corresponderia a 0%, enquanto que o alívio completo corresponderia a 100%. ** O paciente, numa escala de 0 a 10, assinala o quanto a dor interfere nas atividades diárias. Assim 0, não afeta, 5 significa uma interferência de 50% e 10, significa 100% de interferência na capacidade de realizar atividades cotidianas. [†]média ± desvio padrão; teste t de Student; letras minúsculas indicam comparação entre colunas; b>a; p< 0,05. [‡] Teste de proporções

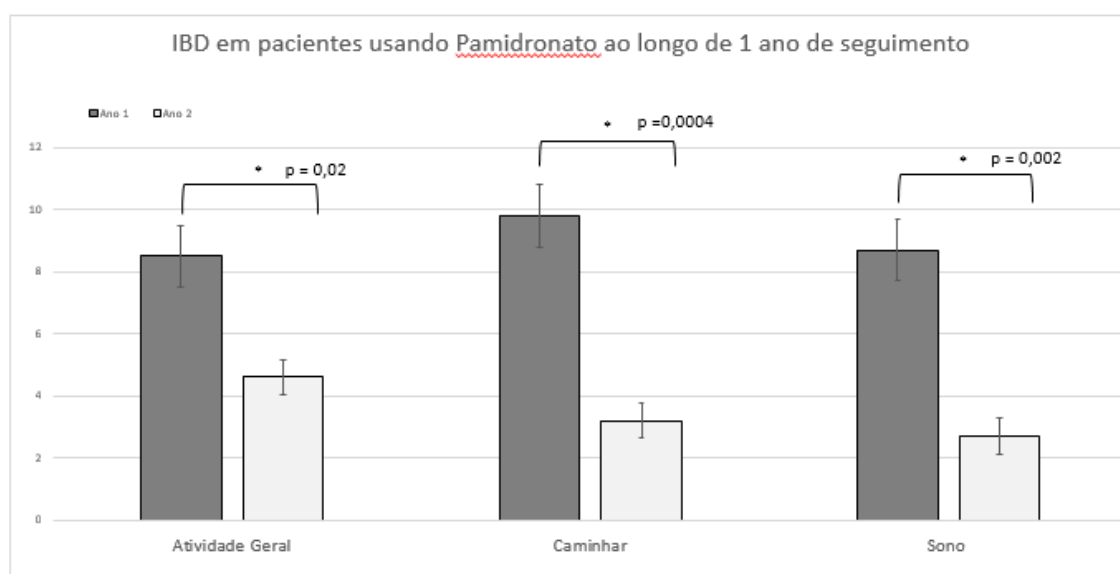


Figura 3. Comparação entre o início e após 1 ano do estudo, nos pacientes tratados ou não com pamidronato, em relação à Interferência da dor na atividade geral, na capacidade de caminhar e no sono (Inventário Breve da Dor - IBD). Teste t de Student; *p< 0,05.

Fraturas

Antes do tratamento com pamidronato, ocorreram fraturas em 3 pacientes. Após o início da medicação, apenas um paciente apresentou 2 fraturas, em momentos diferentes, relacionadas à trauma, não caracterizando fraturas atípicas.

Efeitos adversos

Febre ou sensação flu like ocorreu em 4 pacientes após a primeira infusão de pamidronato, não se repetindo nas infusões subsequentes.

Não foram constatadas variações significantes dos parâmetros laboratoriais após a infusão da medicação (Tabela 14).

6. DISCUSSÃO

Desde o primeiro trabalho publicado na literatura sobre o tratamento medicamentoso da DFO, por Liens et al., em 1994, apesar dos vários bisfosfonados utilizados, o que se viu foi uma tendência global na adoção do pamidronato como droga de escolha no tratamento clínico da enfermidade. (LIENS; DELMAS; MEUNIER, 1994) Os protocolos de aplicação da medicação têm se mostrado semelhantes entre os serviços, diferindo, principalmente, nos intervalos no tempo de tratamento. Na verdade, não existe um consenso sobre qual a periodicidade ou a duração total do tratamento. Também não se encontram estabelecidos os melhores marcadores para a resposta à terapia. Além disso, o tema carece de estudos sobre a real eficácia dessa abordagem terapêutica.

Neste estudo, foram avaliados vários parâmetros com o objetivo principal de avaliar a eficácia do pamidronato no tratamento da DFO, tendo sido observados resultados promissores.

O primeiro parâmetro avaliado foi a dor. Observou-se que a aplicação de pamidronato resultou em redução da interferência da dor em aspectos de vida diários avaliados pelo IBD. Mais especialmente, influenciou na atividade geral, na habilidade de caminhar e na qualidade do sono ($p < 0,05$). O IBD tem sido utilizado para avaliar o impacto da dor sobre a vida do paciente e mais especificamente, sobre as atividades do dia a dia. Kelly, Brillante e Collins, em 2008, utilizaram o IBD para avaliar aspectos de dor numa amostra de 78 pacientes, sem contudo traçar correlação com o tratamento medicamentoso. (KELLY; BRILLANTE; COLLINS, 2008) Da mesma forma, Majoor et al., em 2017, aplicaram o IBD em amostra de 97 pacientes, e Rotman et al. (2018) em outros 92 pacientes com DFO. (MAJOOR et al., 2017; ROTMAN et al., 2018) No entanto, nenhum desses autores avaliaram o efeito da terapia, tanto em um determinado momento como do ponto de vista evolutivo. Assim, o uso do IBD para avaliação da eficácia do tratamento com pamidronato, de nosso conhecimento, é inédito.

Apesar do efeito observado na redução da interferência da dor na vida diária dos pacientes, este estudo não evidenciou diferenças significantes neste sintoma durante o seguimento dos casos. A ferramenta utilizada para essa avaliação foi a escala numérica de dor, a qual mostrou-se de fácil e rápida aplicação. Desde Liens, Delmas e Meunier (1994), a dor tem sido um parâmetro analisado na

terapêutica com pamidronato, sendo contudo, avaliada, em geral, de forma totalmente subjetiva. (LIENS; DELMAS; MEUNIER, 1994) (Liens et al., 1994) De fato, não existe uma padronização na literatura sobre a forma mais adequada de avaliar a dor nesses pacientes. Assim, em 1997, Chapurlat et al. utilizaram, pela primeira vez, uma forma de avaliação quantitativa da dor nos locais acometidos pela DFO. (CHAPURLAT et al., 1997) No entanto, aqueles autores utilizaram uma escala na qual o “0” representa ausência de dor, o “1” dor leve, o “2” dor moderada, o “3” dor média e o “4” dor grave. Lala et al., em 2000, introduziram classificação semelhante na avaliação da doença, a partir de adaptação da Escala Numérica de Dor (END). (LALA et al., 2000) Em 2009, Parisi et al. e em 2016, Majoon et al., também quantificaram a dor em graus (de ausente a intensa). (MAJOUR et al., 2017; PARISI; OLIVERI, 2009) Apenas em 2001, Lane et al. introduziram a Escala Visual Analógica (EVA), (LANE et al., 2001) enquanto que, em 2014, Di Wu et al., introduziram o uso da END, que continha números sequenciais de acordo com a intensidade da dor, sendo seguido por Di Peđe et al. (2016) e Vainicher et al. (2016). (DI PEĐE et al., 2016; ELLER-VAINICHER et al., 2016; WU et al., 2015) Enquanto que Boyce, Tosi e Paul (2014) aplicaram o questionário de Wisconsin (Wisconsin Brief Pain Questionnaire). (BOYCE; TOSI; PAUL, 2014) Porém, apesar dessas ferramentas, muitos outros estudos que avaliam a dor na DFO, não o fazem de maneira sistemática e objetiva, (COUTURIER et al., 2017; FIGHERA; SPRITZER, 2017; GANDA; SEIBEL, 2014; ISAIA et al., 2002; KITAGAWA; TAMAI; ITO, 2004; KOS et al., 2004; LALA et al., 2006; LEE; SHIN; KWON, 2015; LIENS; DELMAS; MEUNIER, 1994; MÄKITIE; TÖRNWALL; MÄKITIE, 2008; MANSOORI; CATEL; ROTHMAN, 2010; MATARAZZO et al., 2002; O’SULLIVAN; ZACHARIN, 2002; OHNO; HIGUCHI, 2015; PARISI; OLIVERI; MAUTALEN, 2003; PFEILSCHIFTER; ZIEGLER, 1998; PLOTKIN et al., 2003; RASTOGI; BHADADA; BHANSALI, 2012; V.V. KHADILKAR; A.V. KHADILKAR; G.B. MASKATI, 2003; WEINSTEIN, 1997; ZACHARIN; O’SULLIVAN, 2000; ZHANG et al., 2015) ficando difícil comparar e testar a reprodutibilidade dos resultados. O uso de questionários validados e de escalas numéricas objetivas como instrumento comparativo para avaliação da eficácia e seguimento durante o tratamento é fundamental para conclusões adequadas e para futuras decisões terapêuticas. Embora tenhamos utilizado a END, uma dessas

ferramentas mais objetivas para avaliação da dor, não encontramos, conforme referido anteriormente, variação significativa durante o uso do pamidronato. As causas para esse achado podem ser várias, incluindo o tempo de seguimento relativamente curto (12 meses). Talvez, o seguimento de longo prazo, através da aplicação consecutiva dos questionários, pudesse mostrar, à exemplo do IBD, o efeito do tratamento também sobre a END.

Ainda quanto à dor, outro achado deste estudo foi que o uso de analgésicos era mais frequente em pacientes com DFO tratados com pamidronato do que no grupo não tratado, conforme evidenciado pelo IBD. Metade dos pacientes não tratados faziam uso de algum analgésico enquanto que 92,8% dos pacientes tratados com pamidronato necessitavam de medicações para o alívio da dor. Kelly, Brillante e Collins (2008), avaliando uma amostra de 78 pacientes com DFO com o uso da mesma ferramenta, relatam o uso de analgésicos em 57% dos adultos e 56% das crianças. No entanto, os autores não analisaram separadamente os pacientes que faziam uso de bisfosfonados, sendo que apenas 26% dos adultos e 17% das crianças daquela amostra eram tratados. (Kelly, Brillante & Collins, 2008) No presente estudo, o elevado percentual do uso de analgésicos nos pacientes em tratamento com pamidronato talvez possa ser explicado por uma eventual maior gravidade dos casos que receberam a medicação.

Apesar da redução da interferência da dor no dia a dia dos pacientes, não observamos alteração significativa na QV, avaliada pelo SF-36, durante o seguimento do tratamento com pamidronato. Em geral, essa ferramenta ou mesmo outras, capazes de quantificar a QV, não tem sido utilizada para a avaliação da evolução dos pacientes. O'Sullivan et al. (2002) ao tratarem, por meio da infusão de pamidronato, cinco crianças com DFO, cita que os pais das mesmas perceberam melhora na qualidade de vida no entanto nenhuma escala ou ferramenta validada foi utilizada para objetivamente avaliar este parâmetro. (SULLIVAN; ZACHARIN, 2002) Por sua vez, Majoor et al. (2017) e Rotman et al. (2018), por exemplo, utilizaram o SF-36 em pacientes com DFO, (MAJOOR et al., 2017; ROTMAN et al., 2018) sem, contudo, avaliar o efeito da terapia nem a variação evolutiva dos escores. O SF-36 tem sido utilizado, geralmente, na comparação entre indivíduos saudáveis e acometidos pela doença. (KELLY et al., 2005)

Outro parâmetro avaliado neste estudo foi o marcador bioquímico ósseo FA. Os marcadores ósseos têm sido analisados na DFO por diversos autores (vide Anexo 1). No entanto, até o momento, não se definiu se algum deles deve ser utilizado como parâmetro para seguimento ou avaliação de resposta terapêutica. Neste estudo, a FA não apresentou alterações significantes, comparando-se antes e após 1 ano de tratamento. Este achado encontra-se de acordo com o relatado por Zacharin et al.(2000), Isaia et al. (2002) e Ohno et al. (2015). (ISAIA et al., 2002; OHNO; HIGUCHI, 2015; ZACHARIN; O’SULLIVAN, 2000) Por outro lado, vários autores relataram redução de marcadores ósseos durante o tratamento com bisfosfonados. (CHAPURLAT et al., 2004, 1997; LALA et al., 2000; MANSOORI; CATEL; ROTHMAN, 2010; MATARAZZO et al., 2002; PARISI; OLIVERI, 2009; PLOTKIN et al., 2003) Porém, é importante ressaltar que grande parte dos estudos apresentavam pequenos números amostrais, tendo analisado seus casos individualmente e não do ponto vista estatístico, conforme este estudo. Outros motivos para não termos encontrado variação significativa na FA poderiam incluir a heterogeneidade dos casos quanto à gravidade da doença. Esta última poderia ser avaliada pelo índice SBS (Skeletal burden scores), calculado a partir da cintilografia com tecnécio. (COLLINS et al., 2004) Estudo que utilizou esse escore, observou que os pacientes com acometimento ósseo mais importante apresentavam maiores valores basais de FA, com redução desses níveis com o tratamento com pamidronato. (COLLINS et al., 2004) No presente estudo, os pacientes não foram classificados quando ao SBS. Além disso, consideramos os valores de FA apenas no período de 1 ano de seguimento, sendo que alguns casos já haviam recebido tratamento anteriormente à coleta basal. Assim, permanece a dúvida quanto à utilização da FA como parâmetro de seguimento e resposta à terapia na DFO. Estudos futuros, com maiores números amostrais e com dosagens de marcadores ósseos antes do início do tratamento, poderão esclarecer esse ponto.

Quanto à segurança da medicação, a infusão de pamidronato esteve associada a poucos efeitos colaterais, sendo relatados apenas febre transitória e sintomas flu-like, após a primeira infusão, em quatro pacientes. A sensação de dor no corpo e febre é relato comum na literatura, especialmente relacionada à primeira infusão de pamidronato, (CHAPURLAT et al., 2004, 1997; CHAPURLAT,

2006; ISAIA et al., 2002; KOS et al., 2004; LALA et al., 2000; PARISI; OLIVERI, 2009; PARISI; OLIVERI; MAUTALEN, 2003; PFEILSCHIFTER; ZIEGLER, 1998; PLOTKIN et al., 2003) É frequente também o relato de hipocalcemia transitória ou ainda hipofosfatemia, porém sempre assintomáticas. (CHAPURLAT et al., 1997; GANDA; SEIBEL, 2014; ISAIA et al., 2002; LALA et al., 2000; PARISI; OLIVERI; MAUTALEN, 2003; PFEILSCHIFTER; ZIEGLER, 1998; PLOTKIN et al., 2003) Neste estudo, não ocorreram alterações significativas nos parâmetros séricos Ca, P, Mg e Alb, após as infusões. Outros eventos adversos relatados na literatura são conjuntivite, (PARISI; OLIVERI; MAUTALEN, 2003) além de flebite e trombose venosa periférica. (CHAPURLAT et al., 2004) Foi relatado um caso de osteomalácia em adolescente, o qual, posteriormente, mostrou-se portador de hiperfosfatúria. (CHAPURLAT, 2006) Foi relatado também um caso em adolescente de “zebra lines”. (CORSI et al., 2017) Não se encontram referências a outros eventos relacionados ao uso de bisfosfonados, tais como a necrose de mandíbula ou fraturas atípicas, em pacientes com DFO. Em nosso estudo, não foram relatados eventos adversos mais graves ou fraturas atípicas após início das infusões, mesmo considerando-se períodos anteriores ao um ano de acompanhamento (1 a 7 anos anteriores). Apenas um paciente apresentou outras duas novas fraturas durante o seguimento, as quais foram, entretanto, relacionadas a trauma.

Um outro resultado interessante deste estudo foi a observação de correspondência entre os locais de dor referida e os de achado cintilográfico indicativo de acometimento ósseo. Todos os pacientes apresentavam dor em ao menos uma AC acometida pela doença. Foram consideradas 22 ACs pelo MAC simplificado em 11 pacientes avaliados, totalizando 242 ACs, com número médio de Acs acometidas de 6,54/paciente. O número médio de Acs dolorosas e cintilograficamente acometidas foi de 2,82 e nota média de dor de 5,89. Em 1997, Chapurlat et al., avaliaram um total de 145 áreas em 20 pacientes, encontrando uma média de 7,25 locais acometidos cintilograficamente por paciente. No entanto, apenas 13 dos 20 casos apresentavam dor óssea, sendo uma média de 2,9 locais dolorosos e acometidos por paciente e nota média da dor de 2,8. (CHAPURLAT et al., 1997) Dessa forma, nossos resultados foram similares aos daqueles autores. Ainda, em nosso estudo, as notas da dor, obtidas pela END, foram maiores nas

regiões acometidas cintilograficamente do que nas saudáveis. Não foram encontrados outros estudos que relatassem essa comparação, de modo quantitativo. O uso do MAC mostrou-se instrumento de prática aplicação, pela facilidade de visualização das regiões corporais pelos pacientes. A avaliação da correspondência entre as áreas dolorosas e aquelas com evidência cintilográfica de doença possibilitou a análise isolada dos locais efetivamente doentes quanto à dor. Dessa forma, em nosso estudo, foram excluídos das análises os locais com dor, mas saudáveis cintilograficamente. Essa estratégia poderia reduzir o risco de análises equivocadas quanto à evolução da dor durante o tratamento ou ainda afastar outras causas de dor.

Este estudo apresenta algumas limitações. A primeira é o tempo de seguimento relativamente curto, de apenas 12 meses, o que não nos parece adequado diante de uma doença de características crônicas como a DFO. Porém, infelizmente, o tempo destinado à realização do mestrado é exíguo, o que implica em períodos mais breves de seguimento. Outras limitações incluem o número amostral reduzido e o fato de alguns pacientes já terem recebido tratamento previamente à inclusão no estudo. Todavia, a DFO é uma doença rara e as casuísticas dos estudos são, em geral, reduzidas. Esse fator acaba por favorecer a inclusão de casos com grande heterogeneidade de apresentação, na tentativa de elevar o número amostral. Esse problema poderia ser solucionado pela realização de estudos multicêntricos, com a captação de um maior número de casos e a instituição de protocolos de tratamento e seguimento uniformizados.

Finalizando, apesar das limitações citadas, este estudo tem o mérito de avaliar a dor em pacientes com DFO de forma sistematizada, por meio de escalas validadas, e de fácil aplicação permitindo comparação e maior reprodutibilidade dos resultados. Devido às limitações acima, mais estudos, com maiores casuísticas e com diferentes delineamentos, são necessários para confirmar os resultados obtidos neste estudo e para elucidar os pontos que ainda carecem de esclarecimento.

7. CONCLUSÃO

Neste estudo, realizado com pacientes com DFO, concluímos que o uso de pamidronato foi associado à redução da interferência da dor em aspectos de vida diários, embora não tenha influenciado na qualidade de vida.

Concluímos ainda que o pamidronato:

- não alterou o marcador bioquímico ósseo fosfatase alcalina;
- não interferiu na ocorrência de fraturas, uma vez que estas foram infrequentes tanto antes como depois da medicação, não sendo atípicas;
- mostrou-se seguro, não tendo sido observados efeitos colaterais graves ou variações significativas nos parâmetros bioquímicos.

Este grupo de pacientes com DFO apresentou maiores escores de dor em regiões cintilograficamente acometidas pela doença do que em áreas sadias.

8. REFERÊNCIAS

ALBRIGTH, F. et al. Syndrome Characterized by Osteitis Fibrosa Disseminata, Areas of Pigmentation and Endocrine Dysfunction, with Precocious Puberty in Females. *New England Journal of Medicine*, v. 216, n. 17, p. 727–746, 29 abr. 1937.

AMIT, M. et al. Surgery versus watchful waiting in patients with craniofacial fibrous dysplasia--a meta-analysis. *PloS one*, v. 6, n. 9, p. e25179, 23 set. 2011.

ÁNGEL, M. et al. *Rev Esp Méd Quir Volumen 18, Núm. 3, julio-septiembre* *Rev Esp Méd Quir*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.nietoeditores.com.mx>. Acesso em: 7 jan. 2019.

ANITHA, N. et al. Fibrous dysplasia-recent concepts. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, v. 7, n. Suppl 1, p. S171-2, abr. 2015.

AZEVEDO F.L. ET AL. Tradução, Adaptação Cultural e Estudo Multicêntrico de Validação de Instrumentos para Rastreo e Avaliação do Impacto da Dor Crônica. *Revista Dor, Portugal*, v. Vol 15, n. no 4, 2007.

BENHAMOU, J. et al. Prognostic Factors From an Epidemiologic Evaluation of Fibrous Dysplasia of Bone in a Modern Cohort: The FRANCEDYS Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 31, n. 12, p. 2167–2172, dez. 2016.

BERENSON, J. R. et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, v. 16, n. 2, p. 593–602, fev. 1998.

BHATTACHARYYA, N. et al. Mechanism of FGF23 processing in fibrous dysplasia. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 27, n. 5, p. 1132–41, maio 2012.

BOYCE, A. M. et al. *Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome*. [s.l.] University of Washington, Seattle, 1993.

BOYCE, A. M. *Fibrous Dysplasia*. [s.l: s.n.].

BOYCE, A. M. et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 99, n. 11, p. 4133–40, nov. 2014.

BOYCE, A. M. et al. Improving patient outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: an international multidisciplinary workshop to inform an international partnership. *Archives of Osteoporosis*, v. 12, n. 1, p. 21, 27 dez. 2017.

BOYCE, A. M.; TOSI, L. L.; PAUL, S. M. Bisphosphonate Treatment for Children With Disabling Conditions. *PM&R*, v. 6, n. 5, p. 427–436, maio 2014.

CANDELIERE, G. A. et al. Increased Expression of the c- fos Proto-Oncogene in Bone from Patients with Fibrous Dysplasia. *New England Journal of Medicine*, v. 332, n. 23, p. 1546–1551, 8 jun. 1995.

CHAPURLAT, R. et al. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone*, v. 35, n. 1, p. 235–242, jul. 2004.

CHAPURLAT, R. D. et al. Long-Term Effects of Intravenous Pamidronate in Fibrous Dysplasia of Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 12, n. 10, p. 1746–1752, 1 out. 1997.

CHAPURLAT, R. D. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 21, n. SUPPL. 2, 2006.

CHAPURLAT, R. D. et al. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet journal of rare diseases*, v. 7 Suppl 1, n. Suppl 1, p. S3, 24 maio 2012.

CICONELLI, R. M. [UNIFESP]. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36). 1997.

CLEELAND, C. S.; RYAN, K. M. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, v. 23, n. 2, p. 129–38, mar. 1994.

COHEN, J. S.; BIESECKER, B. B. Quality of life in rare genetic conditions: A systematic review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 152A, n. 5, p. 1136–1156, maio 2010.

COLLINS, M. T. et al. An Instrument to Measure Skeletal Burden and Predict Functional Outcome in Fibrous Dysplasia of Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 20, n. 2, p. 219–226, 16 nov. 2004.

CORSI, A. et al. Bisphosphonate-induced zebra lines in fibrous dysplasia of bone: histo-radiographic correlation in a case of McCune–Albright syndrome. *Skeletal Radiology*, v. 46, n. 10, p. 1435–1439, 2017.

COUTURIER, A. et al. Craniofacial fibrous dysplasia: A 10-case series. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, v. 134, n. 4, p. 229–235, 2017.

CUTLER, C. M. et al. LONG-TERM OUTCOME OF OPTIC NERVE ENCASEMENT AND OPTIC NERVE DECOMPRESSION IN PATIENTS WITH FIBROUS DYSPLASIA_{title}>RISK FACTORS FOR BLINDNESS AND SAFETY OF OBSERVATION</sub>> *Neurosurgery*, v. 59, n. 5, p. 1011- 7; discussion 1017-8, 1 nov. 2006.

DI PEDE, C. et al. Use of Zoledronic Acid in Paediatric Craniofacial Fibrous Dysplasia. *Case reports in pediatrics*, v. 2016, p. 2329483, 2016.

DICAPRIO, M. R.; ENNEKING, W. F. Fibrous Dysplasia_{title}>Pathophysiology, Evaluation, and Treatment</sub>> *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*, v. 87, n. 8, p. 1848, 1 ago. 2005.

DORA MARIA CLEMENTE DE SIQUEIRA. ESTILO E QUALIDADE DE VIDA NO TRABALHO: Um Estudo com Profissionais de Educação a Distância. [s.l.] FUMEC, 20 mar. 2015.

DRUMOND, J. M. N. Tumores ósseos benignos e lesões ósseas Pseudotumorais: tratamento atual e novas tendências. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 44, n. 5, p. 386–390, out. 2009.

ELLER-VAINICHER, C. et al. Prompt clinical and biochemical response to denosumab in a young adult patient with craniofacial fibrous dysplasia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, v. 13, n. 3, p. 253–256, 2016.

FARHAT, H. L. et al. Evolução da displasia fibrosa óssea na síndrome de McCune Albright. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 43, n. 5, p. 351–359, out. 1999.

- FARQUHAR, M. Elderly people's definitions of quality of life. *Social science & medicine* (1982), v. 41, n. 10, p. 1439–46, nov. 1995.
- FERRAZ, M. B. Qualidade de vida: conceito e um breve histórico. *Jovem médico*, v. 4, p. 219–222, 1998.
- FIGHERA, T. M.; SPRITZER, P. M. Effect of Intranasal Calcitonin in a Patient with McCune-Albright Syndrome, Fibrous Dysplasia and Refractory Bone Pain. *Hindawi Case Reports in endocrinology*, v. 2017, p. 1–6, 2017.
- FIRAT, D.; STUTZMAN, L. Fibrous dysplasia of the bone. Review of twenty-four cases. *The American journal of medicine*, v. 44, n. 3, p. 421–9, mar. 1968.
- FLECK, M. P. DE A. et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, n. 1, p. 19–28, mar. 1999.
- FORESTIER-ZHANG, L. et al. Health-related quality of life and a cost-utility simulation of adults in the UK with osteogenesis imperfecta, X-linked hypophosphatemia and fibrous dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2016.
- GANDA, K.; SEIBEL, M. J. Rapid biochemical response to denosumab in fibrous dysplasia of bone: Report of two cases. *Osteoporosis International*, v. 25, n. 2, p. 777–782, 2014.
- GIACHELLO, A. L. Health outcomes research on Hispanics/Latinos. *Journal of Medical Systems*, v. 20, n. 5, p. 235–254, out. 1996.
- GILBERTO, J.; VIEIRA, H. Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas Laboratory diagnosis and follow-up in osteometabolic diseases. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v43n2/02.pdf>>. Acesso em: 8 jan. 2019.
- GINA PAULA GIUNTI PEREIRA, U. G. L. Avaliação da dor oncológica no câncer de mama metastático. 2009.
- GUCALP, R. et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 10, n. 1, p. 134–42, jan. 1992.

GUTTERIDGE, D. H. et al. Clinical, biochemical, hematologic, and radiographic responses in Paget's disease following intravenous pamidronate disodium: a 2-year study. *Bone*, v. 19, n. 4, p. 387–94, out. 1996.

GUYATT, G. H.; FEENY, D. H.; PATRICK, D. L. Measuring health-related quality of life. *Annals of internal medicine*, v. 118, n. 8, p. 622–9, 15 abr. 1993.

H L JAFFE; L LICHTENSTEIN. Fibrous dysplasia of bone. *Arch Pathol*, v. 33, p. 777–816, 1942.

HANKE BOTTEGA, F.; FONTANA, R. T. A DOR COMO QUINTO SINAL VITAL: UTILIZAÇÃO DA ESCALA DE AVALIAÇÃO POR ENFERMEIROS DE UM HOSPITAL GERAL 1 PAIN AS THE FIFTH VITAL SIGN: USE OF THE ASSESSMENT SCALE BY NURSES IN GENERAL HOSPITAL. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v19n2/09>>. Acesso em: 31 dez. 2018.

HART, E. S. et al. Onset, progression, and plateau of skeletal lesions in fibrous dysplasia and the relationship to functional outcome. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 22, n. 9, p. 1468–74, 14 set. 2007.

HORTOBAGYI, G. N. et al. Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Complications in Patients with Breast Cancer and Lytic Bone Metastases. *New England Journal of Medicine*, v. 335, n. 24, p. 1785–1792, 12 dez. 1996.

HORTOBAGYI, G. N. et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, v. 16, n. 6, p. 2038–2044, jun. 1998.

HUSKISSON, E. . MEASUREMENT OF PAIN. *The Lancet*, v. 304, n. 7889, p. 1127–1131, 9 nov. 1974.

ISAIA, G. C. et al. Bone turnover in children and adolescents with Mccune-Albright syndrome treated with pamidronate for bone fibrous dysplasia. *Calcified Tissue International*, v. 71, n. 2, p. 121–128, 2002.

IVYNA DE ARAÚJO RÊGO, R. et al. RADIOFÁRMACOS: UMA BREVE REVISÃO. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.conbracis.com.br>. Acesso em: 10 jan. 2019.

KABUKCUOGLU, F. et al. Mazabraud's Syndrome: Intramuscular Myxoma Associated with Fibrous Dysplasia CASE REPORT PATHOLOGY ONCOLOGY RESEARCH. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://por.hu/2004/10/2/0121/0121a.pdf>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

KELLY, M. H. et al. Physical function is impaired but quality of life preserved in patients with fibrous dysplasia of bone. *Bone*, v. 37, n. 3, p. 388–394, 1 set. 2005.

KELLY, M. H.; BRILLANTE, B.; COLLINS, M. T. Pain in fibrous dysplasia of bone: age-related changes and the anatomical distribution of skeletal lesions. *Osteoporosis International*, v. 19, n. 1, p. 57–63, 11 jan. 2008.

KITAGAWA, Y.; TAMAI, K.; ITO, H. Oral alendronate treatment for polyostotic fibrous dysplasia: a case report. *Journal of orthopaedic science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association*, v. 9, n. 5, p. 521–5, set. 2004.

KOS, M. et al. Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, v. 32, n. 1, p. 10–15, 1 fev. 2004.

KUZNETSOV, S. A. et al. Age-Dependent Demise of GNAS -Mutated Skeletal Stem Cells and “Normalization” of Fibrous Dysplasia of Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 23, n. 11, p. 1731–1740, 1 nov. 2008.

LALA, R. et al. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, v. 89, n. 2, p. 188–193, 2000.

LALA, R. et al. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, v. 19 Suppl 2, p. 583–93, maio 2006.

LANE, J. M. et al. Bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. *Clinical orthopaedics and related research*, n. 382, p. 6–12, jan. 2001.

LARC GROUP; WHO-THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4. ed. [s.l.: s.n.].

LEE, J. S. et al. Normal Vision despite Narrowing of the Optic Canal in Fibrous Dysplasia. *New England Journal of Medicine*, v. 347, n. 21, p. 1670–1676, 21 nov. 2002.

- LEE, J.; SHIN, H.; KWON, Y.-J. Treatment of Polyostotic Fibrous Dysplasia of the Thoracic Spine with Intravenous Pamidronate: Result from 9 Months Follow Up. *Korean Journal of Spine*, v. 12, n. 2, p. 95–8, jun. 2015.
- LEET, A. I. et al. Fracture Incidence in Polyostotic Fibrous Dysplasia and the McCune-Albright Syndrome. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 19, n. 4, p. 571–577, 22 dez. 2003.
- LIENS, D.; DELMAS, P. D.; MEUNIER, P. J. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet (London, England)*, v. 343, n. 8903, p. 953–4, 16 abr. 1994.
- LIN T, TEIXEIRA M, ROMANO M, GREVE JA, K. H. Avaliação Funcional do Doente com Dor Crônica. *Rev Med*, v. 80, n. Edição Espeical, p. 443–473, 2001.
- LOVE, C. et al. EDUCATION EXHIBIT Radionuclide Bone Imaging: An Illustrative Review 1. 2003.
- M. L. A PONTUAL, F. M. TUJI, H. J. YOO, F. N. BÓSCOLO, S. M. L. Estudo epidemiológico da displasia fibrosa dos maxilares numa amostra da população brasileira. *Odontologia Clínica-Científica*, v. 3, n. 1, p. 25–29, 2004.
- MAJOOR, B. C. J. et al. Outcome of Long-Term Bisphosphonate Therapy in McCune-Albright Syndrome and Polyostotic Fibrous Dysplasia. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 32, n. 2, p. 264–276, 2017.
- MÄKITIE, A. A.; TÖRNWALL, J.; MÄKITIE, O. Bisphosphonate treatment in craniofacial fibrous dysplasia - A case report and review of the literature. *Clinical Rheumatology*, v. 27, n. 6, p. 809–812, 2008.
- MALLOY, P. C.; SCOTT, W. W.; HRUBAN, R. H. Case report 769. Fibrous dysplasia. *Skeletal radiology*, v. 22, n. 1, p. 66–9, 1993.
- MANSOORI, L.; CATEL, C.; ROTHMAN, M. Bisphosphonate Treatment in Polyostotic Fibrous Dysplasia of the Cranium: Case Report and Literature Review. *Endocrine Practice*, v. 16, n. 5, p. 851–854, set. 2010.
- MARGOLIS, R. B.; TAIT, R. C.; KRAUSE, S. J. A rating system for use with patient pain drawings. *Pain*, v. 24, n. 1, p. 57–65, jan. 1986.

MATARAZZO, P. et al. Pamidronate treatment in bone fibrous dysplasia in children and adolescents with McCune-Albright syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, v. 15 Suppl 3, p. 929–37, 2002.

MENDONÇA CARIDAD, J. J.; PLATAS, F. Fibrous dysplasia of the mandible: Surgical treatment with platelet-rich plasma and a corticocancellous iliac crest graft—report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v. 105, n. 4, p. e12–e18, abr. 2008.

MICHAEL COLILINS; CLAUDIA DUMITRESCU. Orphanet: Síndrome de McCune Albright. Disponível em: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=PT&Expert=562>. Acesso em: 31 dez. 2018.

MUSSCHENGA, A. W. Downloaded from. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://philarchive.org/archive/MUSTRB-3v1>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

NATIONAL CANCER INSTITUTE; SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND R. P. Cancer Statistics Review, 1975-2015 - SEER Statistics. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/>. Acesso em: 7 jan. 2019.

NISHIMURA, T.; IIZUKA, T. Evaluation of the pathophysiology of odontogenic maxillary sinusitis using bone scintigraphy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 31, n. 4, p. 389–396, ago. 2002.

NORDENFELT, L. Concepts and measurement of quality of life in health care. [s.l: s.n.].

NORDENFELT, L.. (ED. . (ED.). Concepts and Measurement of Quality of Life in Health Care. 47. ed. [s.l.] Springer Netherlands, 1994b.

O'SULLIVAN, M.; ZACHARIN, M. Intramedullary rodding and bisphosphonate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune-Albright syndrome. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, v. 22, n. 2, p. 255–260, 2002.

OHNO, I.; HIGUCHI, C. Zoledronate Therapy for the Pathological Humeral Fracture in Polyostotic Fibrous Dysplasia: A Case Report. *Journal of Clinical Medicine Research*, v. 7, n. 11, p. 901–906, nov. 2015.

ONES, T. et al. The role of dual-phase Tc-99m MIBI in the evaluation of potentially operable lesions detected by bone scanning in fibrous dysplasia. *Nuclear Medicine Communications*, v. 33, n. 3, p. 288–296, mar. 2012.

OZDEMIR KUTBAY, N. et al. Characteristics and Treatment Results of 5 Patients with Fibrous Dysplasia and Review of the Literature. *Case reports in endocrinology*, v. 2015, p. 670809, 11 jun. 2015.

PARISI, M. S.; OLIVERI, B. Long-term pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia of bone: A case series in young adults. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, v. 70, n. 2, p. 161–172, 2009.

PARISI, M. S.; OLIVERI, B.; MAUTALEN, C. A. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. *Bone*, v. 33, n. 4, p. 582–8, out. 2003.

PEREIRA, L. V.; SOUSA, F. A. E. F.; MENSURAÇÃO, F. * Este trabalho constitui parte da Dissertação de Mestrado defendida em 1996 pela primeira autora FALEIROS SOUSA. [s.l.] PIMENTA, 1981. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v6n3/13894.pdf>>. Acesso em: 7 jan. 2019.

PEREIRA, L. V.; SOUSA, F. A. E. F.; SOUSA, F. A. E. F. Mensuração e avaliação da dor pós-operatória: uma breve revisão. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 6, n. 3, p. 77–84, 1 jul. 1998.

PFEILSCHIFTER, J.; ZIEGLER, R. [Effect of pamidronate on clinical symptoms and bone metabolism in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)*, v. 93, n. 6, p. 352–9, 15 jun. 1998.

PLOTKIN, H. et al. Effect of Pamidronate Treatment in Children with Polyostotic Fibrous Dysplasia of Bone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 88, n. 10, p. 4569–4575, 2003.

POSSO, M. B. S. *Semiologia e Semiotécnica de Enfermagem*. [s.l.] Atheneu, 2002.

PROSPERO, J. D. DE. *Tumores Osseos*. [s.l.] Roca, 2001.

QU, N. et al. Malignant transformation in monostotic fibrous dysplasia: clinical features, imaging features, outcomes in 10 patients, and review. *Medicine*, v. 94, n. 3, p. e369, jan. 2015.

- RAHMAN, A. M. A. et al. Craniofacial fibrous dysplasia: clinical characteristics and long-term outcomes. *Eye*, v. 23, n. 12, p. 2175–2181, 30 dez. 2009.
- RAJMIL, L.; PERESTELO-PÉREZ, L.; HERDMAN, M. Quality of Life and Rare Diseases. In: *Advances in experimental medicine and biology*. [s.l.: s.n.]. v. 686p. 251–272.
- RAMSEY, H. E.; STRONG, E. W.; FRAZELL, E. L. Fibrous dysplasia of the craniofacial bones. *American journal of surgery*, v. 116, n. 4, p. 542–7, out. 1968.
- RASO, J. L.; GUSMÃO, S. Transbasal approach to skull base tumors: evaluation and proposal of classification. *Surgical Neurology*, v. 65, p. S33–S37, fev. 2006.
- RASTOGI, A.; BHADADA, S. K.; BHANSALI, A. Recurrent Femur Neck Fracture and Response to Bisphosphonates in Polyostotic Fibrous Dysplasia. *The Indian Journal of Pediatrics*, v. 79, n. 5, p. 667–669, 15 maio 2012.
- RIMINUCCI, M. et al. Osteoclastogenesis in fibrous dysplasia of bone: in situ and in vitro analysis of IL-6 expression. *Bone*, v. 33, n. 3, p. 434–42, set. 2003a.
- RIMINUCCI, M. et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *The Journal of clinical investigation*, v. 112, n. 5, p. 683–92, 1 set. 2003b.
- ROTMAN, M. et al. Passive Coping Strategies Are Associated With More Impairment In Quality Of Life In Patients With Fibrous Dysplasia. *Calcified Tissue International*, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2018.
- RUGGIERI, P. et al. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer*, v. 73, n. 5, p. 1411–24, 1 mar. 1994.
- SADEGHI, S. M.; HOSSEINI, S. N. Spontaneous Conversion of Fibrous Dysplasia Into Osteosarcoma. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 22, n. 3, p. 959–961, maio 2011.
- SALENAVE, S. et al. Acromegaly and McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 99, n. 6, p. 1955–1969, 1 jun. 2014.
- SBC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA. Editorial 2016 Jan. Disponível em: <<http://www.sbcancer.org.br/>>. Acesso em: 7 jan. 2019.

SBED - SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA DOR. O que é Dor? Disponível em: <http://www.sbed.org.br/materias.php?cd_secao=76>. Acesso em: 7 jan. 2019.

SCHIEPPATI, A. et al. Why rare diseases are an important medical and social issue. *The Lancet*, v. 371, n. 9629, p. 2039–2041, jun. 2008.

SCHREIBER, A. et al. Fibrous dysplasia of the sinonasal tract and adjacent skull base. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, v. 20, n. 1, p. 45–52, fev. 2012.

SHIMADA, T. et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 98, n. 11, p. 6500–5, 22 maio 2001.

STANTON, R. P. et al. The surgical management of fibrous dysplasia of bone. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 7, n. Suppl 1, p. S1, 2012.

SULLIVAN, M. O.; ZACHARIN, †MARGARET. Intramedullary Rodding and Bisphosphonate Treatment of Polyostotic Fibrous Dysplasia Associated With the McCune-Albright Syndrome. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/ff64/7a4a825b21e72532b2e24b6f4235a96ee775.pdf>>. Acesso em: 7 jan. 2019.

TESTA, M. A.; SIMONSON, D. C. Assessment of quality-of-life outcomes. *The New England journal of medicine*, v. 334, n. 13, p. 835–40, 28 mar. 1996.

THE WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine* (1982), v. 41, n. 10, p. 1403–9, nov. 1995.

V.V. KHADILKAR; A.V. KHADILKAR; G.B. MASKATI. Oral Bisphosphonates in Polyostotic Fibrous Dysplasia. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.indianpediatrics.net/sep2003/sep-894-896.htm>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

VEIGA-NETO, A.; CASTELO BRANCO, G. FOUCAULT: FILOSOFIA E POLITICA. 1. ed. Rio de Janeiro: Autêntica, 2013.

VILAR L, C. R. O. Hiperparatireoidismo primário/Diagnóstico e tratamento. In: VILAR, L. (Ed.). . Endocrinologia Clínica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 895–914.

WEINSTEIN, R. S. Long-term aminobisphosphonate treatment of fibrous dysplasia: Spectacular increase in bone density. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 12, n. 8, p. 1314–1315, 1997.

WOOD-DAUPHINEE, S. Assessing Quality of Life in Clinical Research. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 52, n. 4, p. 355–363, 1 abr. 1999.

WU, D. et al. Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy for polyostotic fibrous dysplasia with severe bone destruction. *Rheumatology International*, v. 35, n. 4, p. 767–772, 2015.

YAMAMOTO, T. et al. Increased IL-6-production by cells isolated from the fibrous bone dysplasia tissues in patients with McCune-Albright syndrome. *The Journal of clinical investigation*, v. 98, n. 1, p. 30–5, 1 jul. 1996.

ZACHARIN, M.; O’SULLIVAN, M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *Journal of Pediatrics*, v. 137, n. 3, p. 403–409, 2000.

ZHANG, X. et al. Radiographic classification and treatment of fibrous dysplasia of the proximal femur: 227 femurs with a mean follow-up of 6 years. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, v. 10, n. 1, p. 1–7, 2015

9. ANEXOS

ANEXO 1

. Estudos avaliando pacientes com displasia fibrosa óssea.

Autor	Ano	Tipo de Estudo	Nº pacientes	Medicamento/ aplicações	Tempo seguimento	Marcadores
Liens <i>et al.</i>	1994	Relato de série de casos	9 adultos	Pamidronato 30mg 3d Não fala de reaplicações	18-48 meses	FA total, HidroxProlina
Chapurlat <i>et al.</i>	1997	Relato de série de casos	20 adultos	Pamidronato 30mg 3d 6/6m no 1º ano depois 1/1ª e após individualizado	18-64 meses	FA, HidroxiProlina, CTX
Weistein <i>et al.</i>	1997	Relato de caso	1 adulto	Pamidronato 90mg (DU)/mensal – 4 aplicações APÓS Alendronato 10mg/d por 2 anos	3 anos	Não comparou
Pfeilschifter & Ziegler	1998	Relato de série de casos	8	Pamidronato 60mg dose única	6m	Não comparou
Balblanc & Vignon	1999	Relato de caso	1 cça	Tiludronato		
Fahat <i>et al.</i>	1999	Relato de série de casos	3 cças, 1adulto	Pamidronato 60mg ou 2mg/kg nas crianças Alguns reapplicaram outros não	4 a 26 anos	FA total
Lala <i>et al.</i>	2000	Relato de série de casos	9 cças	Pamidronato 0,5-1mg/kg/d 2-3d a cada 6-12m	6-42meses	FA, Hidroxiprolina
Zacarin & O'Sullivan	2000	Relato de série de casos	9 (cças e adultos)	Pamidronato 1mg/kg/d por 3 d a cada 6 m	2 anos	Osteocalcina
Lane <i>et al.</i>	2001	Relato	6			NTX
Parisi, Oliveri & Mautalen	2001	Relato de caso	1 adulto	Olpadronato seguido de Pamidronato	5 anos	Não comparou
Matarazzo <i>et al.</i>	2002	Relato de série de casos	30 (adultos e cças)	Pamidronato	6 anos	FA Total, Hidroxiprolina urinária
Isaia <i>et al.</i>	2002	Relato de série de casos	11 cças	Pamidronato (não explica como administrou)		FA, Pyridinolina urinária, Osteocalcina
O'Sullivan & Zacharin	2002	Relato de série de caso	5 cças			
Khadikar, Khadikar & Maskati	2003	Relato de caso	1 cça	Alendronato 5mg/d	9 meses	FA
Parisi, Oliveri & Mautalen	2003	Relato de série de caso	7 adultos	Pamidronato 60mg/d 3d a cada 6m	1 ano	FA, CTX
Plotkin <i>et al.</i>	2003	Relato de série de casos	18 cças	Pamidronato 1-1,5mg/kg/d por 3 d a cada 4m	1,2 – 9,1 anos	FA, NTX
Chapurlat <i>et al.</i>	2004	Relato de série de casos	41 adultos, 17 cças	Pamidronato 60mg/d 3d a cada 6m	50 meses	FA, CTX, Hidroxiprolina
Kos <i>et al.</i>	2004	Relato de série de casos	6 cças	Pamidronato 1mg/kg/d 3d a cada 4-6m	9-24meses	
Kitagawa & Tamai	2004	Relato de caso	1 adulto	Alendronato	2 anos	FA

Lala <i>et al.</i>	2006	Relato de série de casos	14 çças	Pamidronato a cada 4 meses a 1 ano de acordo com os valores de FA	9 anos	FA
Chan & Zacharin	2006	Relato de casos	3 çças	Pamidronato	5 anos	
Mäkitie, Törnwall & Mäkitie	2008	Relato de caso	1 çça	Pamidronato: 1 mg/kg/d por 3 dias a cada 4 mese no 1º ano Zometa 0.05 mg/kg a cada 6 meses no 2º ano	2 anos	NTX , CTX
Chao & Katznelson	2008	Relato de caso	3 adultos	Alendronato 40mg/d oral	6 meses	
Parisi <i>et al.</i>	2009	Relato de série de casos	7 adultos	Pamidronato 60mg/d 3d a cada 6 m	3,7-10,9 a	FA total
Mansoori, Catel , Rothman	2010	Relato de caso	1 adulto	Pamidronato e depois Ácido Zoledrônico		FA total e FA óssea
Atalla <i>et al.</i>	2010	Relato de caso	1 çça	Apenas seguimento clínico, sem uso de bisfosfonatos		FA total
López-Arcas <i>et al.</i>	2011	Relato de caso	1 çça	Pamidronato 1 mg/kg a cada 2 semanas durante 5 meses e após ciclos de Alendronato 40mg/d	11 anos	FA Total
Jairaman <i>et al.</i>	2011	Relato de caso	1 adulto	Alendronato		
Rastogi, Bhadada & Bhansali	2011	Relato de caso	1 çça	Pamidronato 1 mg/kg/d por 3 dias a cada 3 meses por 1 ano	3 anos	Não avaliou
Chapurlat <i>et al.</i>	2012	Relato de série de casos	56 adultos 22 çças	58 foram tratados com Pamidronato 180mg a cada 6 meses Çças = 3 mg/kg a cada 6 meses	11 anos	FA total, Osteocalcina, CTX
Boyce <i>et al.</i>	2014	Caso controle duplo cego randomizado	24 adultos, 16 çças	Alendronato Ciclos de uso na sequência de 6 meses ON e 6 meses OFF >50kg=40mg/d 30-50kg=20mg/d 20-30kg=10mg/d	2 anos	NTX , Osteocalcina
Ganda & Seibel (Bireme)	2014	Relato de casos	2 adultos	Denosumab 60mg SC (após uso de Ácido Zoledrônico)	8-20 meses	P1NP Deoxi-piridinolina urinária
Wu <i>et al.</i>	2015	Relato de caso	1 adulto	Ác Zoledrônico 5mg/ano por 4 anos OBS:o autor comenta que a elevação no P1NP pode ser indicativo de suspensão do tratamento.	4 anos	CTX, P1NP

Kutbay <i>et al.</i>	2015	Relato de casos	5 adultos	Quatro foram tratados com Pamidronato 60mg/d 3d alguns repetiram em 6m outros não Um com Ácido Zoledrônico 5mg dose única	2 anos	FA Osteocalcina DPD
Lee ,Shin & Kwon	2015	Relato de caso	1 adulto	Pamidronato 60mg/d por 3 d 2 ciclos	9 meses	Não avaliou
Ohno & Higuchi	2015	Relato de caso	1 aduto	Ácido Zoledrônico 2mg a cada 6meses (continuou aplicações após término do estudo)	1 ano	FA total, FA óssea, NTX urinária

FA: Fosfatase Alcalina (total e fração óssea), DDP: Deoxypyridinolina, CTX: Collagen type 1 cross-linked C-telopeptide, P1NP: type 1 procollagen N-terminal , NTX: collagen type I N-telopeptide; cças : crianças ; cça: criança.

ANEXO 2

Parecer comitê de Ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Relação entre tratamento com bisfosfonatos e marcadores bioquímicos, associados à percepção de melhora da dor, em pacientes com displasia fibrosa óssea

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55877916.2.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.576.714

Apresentação do Projeto:

A displasia fibrosa (DFO) é uma doença rara, de origem genética autossômica, não hereditária, caracterizada por formação de tumores ósseos, resultando em dor óssea, deformidade e fraturas. Não há tratamento curativo e a cirurgia tem como finalidade a correção de fraturas e descompressão nervosa. Para o alívio da dor óssea os bisfosfonatos desempenham fundamental importância.

Até o momento, não há consenso sobre o bisfosfonato mais adequado, o tempo ou o número ideal de ciclos de aplicação da medicação. Vários marcadores bioquímicos vêm sendo propostos no seguimento dos pacientes, ainda também sem definição sobre o mais adequado.

Objetivos: Avaliar os efeitos do uso dos bisfosfonatos em pacientes com DFO, com relação à percepção de melhora da dor óssea, da qualidade de vida e do padrão imagiológico, e sobre marcadores bioquímicos relacionados ao tecido ósseo.

Serão convidados a participar do estudo todos os pacientes portadores de DFO atendidos nos Ambulatórios de Endocrinologia, Ortopedia e Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de MesquitaFilho" Unesp. Prevê-se a inclusão de 10 pacientes na pesquisa.

Os casos serão avaliados em dois momentos:

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1608

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.576.714

1) serão avaliados os dados médicos constantes de fichas de atendimento próprias, as quais são rotineiramente preenchidas durante o atendimento nos ambulatórios, além dos exames laboratoriais e de imagem prévios (retrospectivo), e durante o tratamento medicamentoso.

2) depois de um ano da avaliação transversal (prospectivo). Serão colhidos dados dos prontuários como história clínica, exames laboratoriais e exames de imagem. Serão aplicados questionários para avaliação de dor e qualidade de vida, e questões quanto à como a doença afeta seu cotidiano.

Os instrumentos utilizados para a avaliação da dor serão a Escala Visual Analógica e Numérica para Avaliação da Dor, o Mapa das Áreas Corporais e o Inventário Breve da Dor.

Para avaliação da qualidade de vida, será utilizado o Medical Outcomes Study 36 Short-Form Health Survey. Os dados iniciais serão tabulados e, após um ano, o questionário será novamente aplicado, e também avaliados os exames laboratoriais e de imagem obtidos no período.

O tratamento com bisfosfonatos segue a seguinte padronização: Pamidronato endovenoso, 60 mg diluídos em soro glicosado 500mL infundidos durante quatro horas, numa sequência de três dias de administração completando a dose de 180mg de pamidronato por ciclo. A reaplicação é realizada a cada seis meses conforme a manutenção da queixa de dor óssea. Em crianças, aplica-se 1mg de Pamidronato para cada quilo de peso, também diluído em soro, num total de três dias de administração, completando a dose de 3mg por quilo de peso em cada ciclo. O esquema de tratamento clínico ou cirúrgico será feito de acordo com a rotina de atendimento dos pacientes, não sendo, portanto, modificados em razão da pesquisa.

Serão realizados exames bioquímicos séricos, tais como cálcio (Ca), fósforo (P), magnésio (Mg), 25-hidroxi- vitamina D (25OHD), hormônio da paratireoide (PTH) e FA, além de Ca urinário de 24 horas e exames de imagem (RX, TC, cintilografia óssea) de rotina.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos do uso dos bisfosfonatos em pacientes com DFO, com relação à percepção de melhora da dor óssea, da qualidade de vida e do padrão imagiológico, e sobre marcadores bioquímicos relacionados ao tecido ósseo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este trabalho não acrescenta riscos aos participantes além daqueles inerentes a qualquer pesquisa, pois os pacientes apenas responderão um questionário simples e não serão submetidos a outros procedimentos e exames além daqueles já realizados para as consultas de rotina.

O estudo visa poder auxiliar a melhor elucidar o papel do uso dos bisfosfonatos no controle dos sintomas dolorosos e procura oferecer aos profissionais de saúde uma outra ferramenta para guiar

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.576.714

o tratamento por meio de técnicas mais específicas de avaliação de dor e qualidade de vida para seus pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa está bem apresentado, apresenta boa justificativa para sua realização, com objetivos e métodos claros.

Trata-se de um estudo observacional, onde nenhum procedimento terapêutico diferente do habitual será realizado, com exceção da aplicação de questionários.

A inclusão de pequeno número de participantes (10) é justificada pela raridade da doença.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos e declarações estão anexados.

Foram propostos TCLE para pacientes adultos e Termo de Assentimento para os maiores de 11 anos. Ambos os documentos foram redigidos de forma adequada, contemplando as recomendações habituais.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em virtude do acima exposto, sou de parecer favorável à aprovação do projeto, sem necessidade de envio à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 06/06/2016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, enviem para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	09/05/2016		Aceito

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.576.714

Básicas do Projeto	ETO_693231.pdf	12:11:58		Aceito
Folha de Rosto	folharostoassinada.pdf	09/05/2016 12:05:47	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuenciainstitucional.pdf	09/05/2016 12:04:42	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	26/04/2016 11:47:51	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	26/04/2016 11:42:07	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termos.docx	26/04/2016 11:41:39	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 06 de Junho de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Página 04 de 04

ANEXO 3 –A

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) RESOLUÇÃO 466/2012

Para menores entre 11 a 17 anos/11meses e 29 dias.

CONVIDO, você, _____ para participar do meu Projeto de Pesquisa intitulado “Relação entre tratamento com Bisfotonatos e marcadores bioquímicos, associados à percepção de melhora da dor, em pacientes com displasia fibrosa óssea”, que será desenvolvido por mim, Monise da Silva Pechutti, médica residentes da disciplina de Endocrinologia e Metabologia na Faculdade de Medicina de Botucatu FMB-UNESP, com orientação da Professora Dra Gláucia M.F Mazeto do Departamento de Clínica Médica, Docente em Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP. Caso concorde, você deverá assinar este Termo junto com seu responsável legal.

Estou estudando uma doença rara chamada Displasia Fibrosa Óssea.

Solicito seu consentimento para levantar seu prontuário médico para coletar informações lá contidas como exames laboratoriais e de imagens referentes a suas consultas realizadas anteriormente.

Além disso, solicito que você responda a um questionário que levará uns 10 minutos de duração.

Os benefícios serão para futuros pacientes e para você em longo prazo, após os pesquisadores terem o conhecimento dos resultados da pesquisa.

Fique ciente, que a participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do tratamento, ou qualquer outra atividade em que você esteja participando.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue a você devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardos através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados e revistas científicas.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador _____

Participante da Pesquisa _____

Responsável pelo Menor _____

Pesquisador: Monise da Silva Pechutti
Departamento de Clínica Médica - FMB – Unesp
Telefone: (14)3880-1171
E-mail: monpechutti@gmail.com

Orientadora: Profa. Dra. Gláucia m. F. S. Mazeto
Endereço: Departamento de Clínica Médica - FMB – Unesp
Telefone: (14)3880-1171
Email:g_mazeto@fmb.unesp.br

ANEXO 3 –B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) RESOLUÇÃO 466/2012

CONVIDO, o(a) senhor(a), _____ para participar do meu Projeto de Pesquisa intitulado “Relação entre tratamento com Bisfonatos e marcadores bioquímicos, associados à percepção de melhora da dor, em pacientes com displasia fibrosa óssea”, que será desenvolvido por mim, Monise da Silva Pechutti, médica residentes da disciplina de Endocrinologia e Metabologia na Faculdade de Medicina de Botucatu FMB-UNESP, com orientação da Professora Dra Gláucia M.F Mazeto do Departamento de Clínica Médica, Docente em Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP. Caso concorde, você deverá assinar este Termo junto com seu responsável legal.

Estou estudando uma doença rara chamada Displasia Fibrosa Óssea.

Solicito seu consentimento para levantar seu prontuário médico para coletar informações lá contidas como exames laboratoriais e de imagens referentes a suas consultas realizadas anteriormente.

Além disso, solicito que você responda a um questionário que levará uns 10 minutos de duração.

Os benefícios serão para futuros pacientes e para você em longo prazo, após os pesquisadores terem o conhecimento dos resultados da pesquisa.

Fique ciente, que a participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do tratamento, ou qualquer outra atividade em que você esteja participando.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue a você devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados e revistas científicas.

Botucatu, ____ / ____ / ____

Pesquisador _____

Participante da Pesquisa _____

Pesquisador: Monise da Silva Pechutti
Departamento de Clínica Médica - FMB – Unesp
Telefone: (14)3880-1171
E-mail: monpechutti@gmail.com

Orientadora: Profa. Dra. Gláucia m. F. S. Mazeto
Endereço: Departamento de Clínica Médica - FMB – Unesp
Telefone: (14)3880-1171
Email: gmazeto@fmb.unesp.br

ANEXO 4

QUESTIONÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

RG HC: _____
Nome (só as iniciais): _____ Idade _____ Data _____
Raça: () branco () pardo () amarelo () negro
Gênero : () homem () mulher
Escolaridade: () analfabeto () fundamental incompleto () fundamental completo
() médio incompleto () médio completo () superior incompleto
() superior completo () pós graduação
Profissão desempenhada atualmente: _____
(Se estiver desempregado, cite o último emprego)
Estado civil: () solteiro(a) () união estável () casado(a) () divorciado(a)
() viúvo(a)
Composição familiar:
Número de filhos: _____ Mora com: _____
Idade quando descobriu a doença: _____
O que o levou a procurar o médico: _____
Qual a especialidade que você procurou primeiro ao ter os sintomas: _____
Você já quebrou algum osso? () Sim () Não
Se sim, qual(ais)? _____
Você já operou algum osso? () Sim () Não
Se sim, qual(ais)? _____
Você usa bisfosfonato? () Sim () Não
Se sim, qual? _____
Quando foi a última vez que aplicou? _____
Você tem algum outro problema de saúde além da doença óssea? Qual?

Você fuma? () Sim () Não

Com que frequência você sente dores no corpo (em especial nos ossos)?
Diária -> todos os dias () / quase todos os dias ()
Semanal -> 1-2 vezes por semana () / 3-4 vezes por semana ()
Mensal -> 1-2 vezes por mês () / 3-4 vezes por mês ()

ANEXO 5

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

- 5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

- 6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

- 7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

- 8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

- 9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão	1	2	3	4	5	6

deprimido que nada pode anima-lo?						
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão		Pontuação
1-----	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
2		Manter o mesmo valor
3		Soma de todos os valores
4		Soma de todos os valores
5		Soma de todos os valores
6 -----	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1
7-----	Se a resposta for	Pontuação
	1	6,0
	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0
8	A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7	
	Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)	Se a questão 7 não for respondida, o
	Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)	escorre da questão 8 passa a ser o seguinte:
	Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)	Se a resposta for (1), a pontuação será (6)
	Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)	Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)
	Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)	Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)
	Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)	Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)
		Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)
9	Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:	
	Se a resposta for 1, o valor será (6)	Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor
	Se a resposta for 2, o valor será (5)	será mantido o mesmo
	Se a resposta for 3, o valor será (4)	
	Se a resposta for 4, o valor será (3)	
	Se a resposta for 5, o valor será (2)	
	Se a resposta for 6, o valor será (1)	
10		Manter o mesmo valor

11
Nesta questão os itens deverão ser somados.

Porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:
Se a resposta for 1, o valor será (5)
Se a resposta for 2, o valor será (4)
Se a resposta for 3, o valor será (3)
Se a resposta for 4, o valor será (2)
Se a resposta for 5, o valor será (1)

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

Capacidade funcional

Limitação por aspectos físicos

Dor

Estado geral de saúde

Vitalidade

Aspectos sociais

Aspectos emocionais

Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

Valor obtido nas questões correspondentes – Limite inferior x 100

Variação (Score Range)

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07+08	2	10
Estado geral de saúde	01+11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06+10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	5	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio: Valor obtido nas questões correspondentes – limite inferior x 100

Variação (Score Range)

Capacidade funcional: $21 - 10 \times 100 = 55$

20

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

Domínio: Valor obtido nas questões correspondentes – limite inferior x 100

Varição (Score Range)

Dor: $9,4 - 2 \times 100 = 74$

10

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média. Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

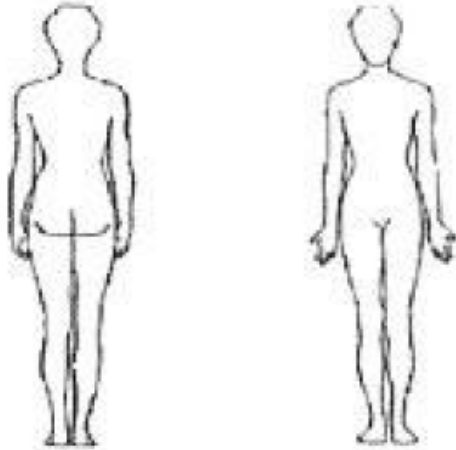
Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

ANEXO 6
INVENTÁRIO BREVE DA DOR – BPI

1- Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (cefaleia, dor de dente). Você teve hoje dor diferente dessas?

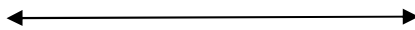
Sim _____ Não _____

2- Marque sobre o diagrama, com um X, as áreas onde você sente dor e onde a dor é mais intensa.



3- Circule o número que descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível



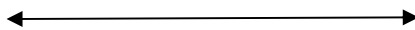
4- Circule o número que descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível



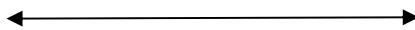
5- Circule o número que melhor descreve a média da sua dor.

Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível



6- Circule o número que mostra quanta dor ocorre agora.

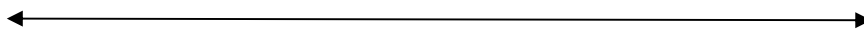
Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível



7- Que tratamento ou medicações você está recebendo para dor

8- Nas últimas 24 horas, qual a intensidade de melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações. Circule a porcentagem que melhor demonstra o alívio que você obteve

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%



Sem alívio

Alívio completo

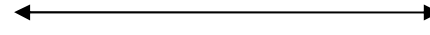
9- Circule o número que descreve, como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua:

a) Atividade geral

- Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

- b) Humor
 Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

- b) Habilidade de caminhar
 Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

- c) Trabalho
 Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

- d) Relacionamento com outras pessoas
 Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

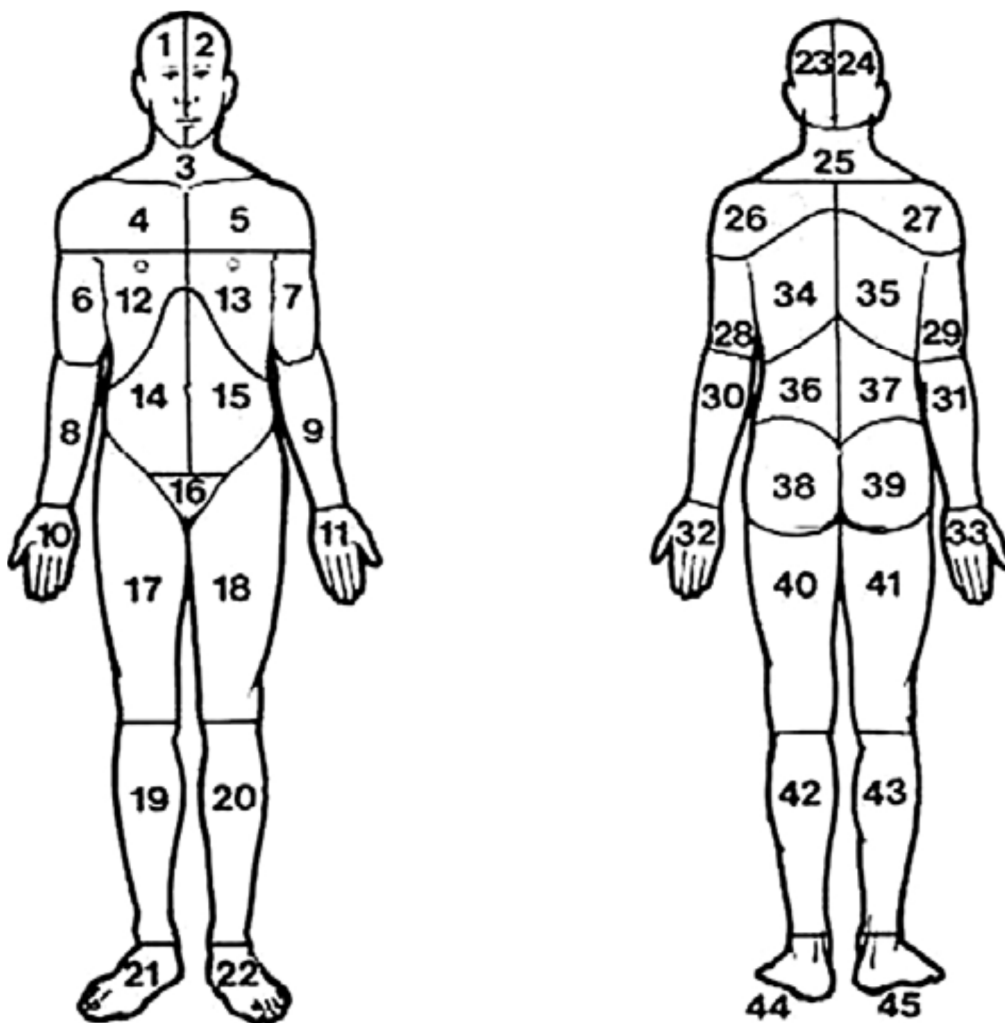
- e) Sono
 Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente

- f) Apreciar a vida
 Não interferiu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Interferiu completamente


ANEXO 7

Mapa de áreas Corporais segundo Margolis, Tait & Krause

Assinale os locais onde sente dor e para cada local dê uma nota para a dor usando as escalas visuais analógica e numérica.



Local nº : _____

Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Dor máxima

ANEXO 8

Escala Numérica Visual/Verbal da Dor

Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **Dor máxima**

A Escala Numérica é apresentada como uma régua dividida em onze partes iguais, numeradas de 0 a 10. O doente assinala o número correspondente à intensidade de sua dor de zero à 10, sendo que a 0 corresponde a classificação “Sem Dor” e a 10 a classificação “Dor Máxima”

Na escala Verbal adota-se a mesma dinâmica no entanto o paciente é convidado a enunciar a nota da dor, para os locais onde houver queixa dolorosa, sem necessidade do mesmo assinalar em uma escala, assim o pesquisador pode anotar em local adequado a resposta do paciente. Sendo útil também para pacientes analfabetos.