

Acompanhamento laboratorial e por imagem do paciente com Doença de Paget Óssea

Laboratory and Imaging follow-up of the patient with Boné Paget's

Seguimiento de laboratorio e imagen del paciente con Enfermedad de Paget Óseo

Recebido: 26/02/2023 | Revisado: 07/03/2023 | Aceitado: 08/03/2023 | Publicado: 14/03/2023

Glória Maria Barroso Rodrigues Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3145-5860>
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde, Brasil
E-mail: gloriamariaandradeandrade@hotmail.com

Francisco Jucier de Lima Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5472-5133>
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde, Brasil
E-mail: jucierjr@hotmail.com

Manoel Edenor Tavares Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8965-4315>
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde, Brasil
E-mail: edenorneto@gmail.com

Carla Maria Soares Brito

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8169-8073>
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde, Brasil
E-mail: carla.maria@iesvap.edu.br

Luan Kelves Miranda de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-4022>
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde, Brasil
E-mail: luankelves11@gmail.com

Resumo

A Doença de Paget Óssea (DPO) possui etiologia viral e/ou hereditário, seu forte componente familiar é perceptível, visto que, 40% dos pacientes possuem histórico familiar da doença, fortalecendo a ideia de que haja um padrão de herança autossômica dominante. O principal método de acompanhamento utilizado para pacientes com DPO, é a dosagem de fosfatase alcalina sérica, empregada também na avaliação da resposta inicial ao tratamento. O presente estudo bibliográfico tem por finalidade apresentar, sintetizar e descrever os aspectos mais relevantes que norteia o acompanhamento médico de pacientes diagnosticados com Doença de Paget Óssea, a fim de citar e analisar a importância da atuação médica nos cuidados desses pacientes, na tentativa gerar conhecimento e atualizações que auxiliem na lida desses pacientes, sobretudo, para evitar a evolução da doença e o surgimento de possíveis complicações. Utilizou-se como base de dados o UpToDate, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e ebscohost a partir dos seguintes descritores: Doença de Paget, acompanhamento laboratorial, exames de imagem, genética e complicações. O paciente pagético pode evoluir com osteosarcoma, perda auditiva irreversível e paraplegia, tornando indispensável o seu acompanhamento multidisciplinar, através de dosagens de fosfatase alcalina sérica e óssea, assim como o uso de exames de imagem, como a cintilografia e a radiografia, para a pesquisa de complicações estruturais ou transformações neoplásicas, objetivando o alívio sintomatológico juntamente ao retardo da progressão da doença, evitando a invalidez total do paciente.

Palavras-chave: Doença de Paget; Exames médicos; Diagnóstico laboratorial.

Abstract

Paget's Disease of Bone (POD) has a viral and/or hereditary etiology, its strong familial component is noticeable, since 40% of patients have a family history of the disease, strengthening the idea that there is an autosomal dominant inheritance pattern. The main follow-up method used for patients with POP is the measurement of serum alkaline phosphatase, which is also used to assess the initial response to treatment. The purpose of this bibliographical study is to present, synthesize and describe the most relevant aspects that guide the medical follow-up of patients diagnosed with Paget's Disease of Bone, in order to cite and analyze the importance of medical action in the care of these patients, in an attempt to generate knowledge and updates that help in dealing with these patients, above all, to avoid the evolution of the disease and the appearance of possible complications. UpToDate, Scielo, Virtual Health Library (VHL), PubMed and ebscohost were used as databases, using the following descriptors: Paget's disease, laboratory monitoring, imaging tests, genetics and complications. The pagetic patient can evolve with osteosarcoma, irreversible hearing loss and paraplegia, making its multidisciplinary follow-up essential, through serum and bone alkaline phosphatase dosages, as well as the use of imaging tests, such as scintigraphy and radiography, for research of structural complications or

neoplastic transformations, aiming at symptomatic relief along with delaying the progression of the disease, avoiding the total disability of the patient.

Keywords: Paget's disease; Medical examination; Laboratory diagnosis.

Resumen

La Enfermedad Ósea de Paget (EPO) tiene una etiología viral y/o hereditaria, es notorio su fuerte componente familiar, ya que el 40% de los pacientes tienen antecedentes familiares de la enfermedad, reforzando la idea de que existe un patrón de herencia autosómico dominante. El principal método de seguimiento utilizado para los pacientes con POP es la medición de la fosfatasa alcalina sérica, que también se utiliza para evaluar la respuesta inicial al tratamiento. El presente estudio bibliográfico tiene como objetivo presentar, sintetizar y describir los aspectos más relevantes que orientan el seguimiento médico de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Ósea de Paget, con el fin de citar y analizar la importancia de la actuación médica en la atención de estos pacientes. , en un intento de generar conocimientos y actualizaciones que ayuden en el abordaje de estos pacientes, sobre todo, para evitar la evolución de la enfermedad y la aparición de posibles complicaciones. Se utilizaron como bases de datos UpToDate, Scielo, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), PubMed y ebscohost, utilizando los siguientes descriptores: enfermedad de Paget, seguimiento de laboratorio, pruebas de imagen, genética y complicaciones. El paciente pagético puede evolucionar con osteosarcoma, hipoacusia irreversible y paraplejia, siendo imprescindible su seguimiento multidisciplinar, mediante dosificación de fosfatasa alcalina sérica y ósea, así como la utilización de pruebas de imagen, como gammagrafía y radiografía, para la investigación de complicaciones estructurales. o transformaciones neoplásicas, buscando el alivio sintomático junto con retrasar la progresión de la enfermedad, evitando la invalidez total del paciente.

Palabras clave: Enfermedad de Paget; Examen medical; Diagnóstico de laboratorio.

1. Introdução

A Doença de Paget Óssea (DPO) é considerada uma doença osteometabólica, podendo ser de distribuição monostótica ou poliostótica. Caracterizada por irregularidade no metabolismo ósseo, resultando no aumento da remodelação óssea, conseqüentemente ocasionando perda da massa óssea, gerando fragilidade e complicações ao estado geral do paciente (Vilar, 2016).

Segundo Griz et al. (2006), na Doença de Paget Óssea há um aumento significativo da reabsorção óssea pela atividade osteoblástica excessiva, seguida secundariamente do aumento da atividade osteoclástica, levando a alterações na estruturação óssea, tornando a arquitetura óssea desorganizada e, como resultado suscetível a deformidades e fraturas.

A Doença de Paget Óssea possui etiologia viral e/ou genéticas, seu forte componente familiar é perceptível, visto que, 40% dos pacientes possuem histórico familiar da doença, fortalecendo a ideia de que haja um padrão de herança autossômica dominante. De acordo com o Ministério da Saúde, no Brasil, atualmente a prevalência da DPO em adultos com mais de 45 anos é de 0,68%, afetando homens e mulheres nessa faixa etária, com uma incidência de 50,3 por 1000 pessoas/anos (Brasil, 2020).

Para Harrison (2020), a Doença de Paget Óssea na maioria dos casos é assintomática, porém, alguns sintomas são comuns nos casos sintomáticos, como dor óssea, deformidades, fratura patológica e osteoartrite secundária. Os principais locais acometidos são os ossos do crânio, pelve, vértebras, fêmur e tíbia.

Para diagnosticarmos essa patologia é necessário o uso de marcadores de remodelação óssea, assim como o uso de exames de imagens. A cintilografia óssea, é o exame de imagem mais sensível, pois consegue avaliar a extensão do problema e localizar as regiões em que há aumento da atividade metabólica do osso. Entretanto, no Brasil, utiliza-se, sobretudo a radiografia simples em boa parte dos casos, por ser uma alternativa de baixo custo e de fácil acesso. (BRASIL, 2020)

Segundo Bispo (2013), os marcadores de reabsorção óssea são imprescindíveis para o diagnóstico e acompanhamento da Doença de Paget Óssea. A avaliação laboratorial da DPO, inclui dosagem da Fosfatase Alcalina Sérica (FAS), Fosfatase Alcalina Óssea (FAo), Moléculas de Propeptídioprocolágeno tipo C-terminal (P1CP) e propeptídioprocolágeno tipo I N-terminal (P1NP), associados aos marcadores de reabsorção óssea, como a hidroxiprolina urinária, a deoxipiridinolina (D-Pyr), as piridinolinas, N-telopeptídeo (NTX) e moléculas de degradação do colágeno C-telopeptídeo (CTX) tipo I e tipo II.

No diagnóstico da DPO é necessário que os exames laboratoriais estejam associados aos exames de imagem. Os achados característicos são hiperostose (aumento da espessura da cortical), osteoesclerose (desorganização e espessamento das trabéculas) e expansão óssea, sendo necessária a presença de pelo menos um dos achados (Brasil, 2020).

Segundo Castro et al. (2017), a probabilidade de o paciente ter um bom prognóstico sobe consideravelmente, quanto mais cedo for descoberto e iniciado o tratamento. Entretanto, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Paget Óssea do Ministério da Saúde, o acompanhamento médico através de exames laboratoriais e por imagem de pacientes com DPO, devem ser realizados por toda a vida do paciente.

Conforme Griz (2006), para pacientes com Doença de Paget Óssea, o acompanhamento laboratorial é importante para prevenir e investigar fraturas, deformidades ósseas e /ou sinais de comprometimento dos nervos e vasos. O principal método de acompanhamento utilizado para pacientes com DPO, é a dosagem de fosfatase alcalina sérica, empregada também na avaliação da resposta inicial ao tratamento. A dosagem da FAs deve ser realizada de três a seis meses após o início do tratamento, como uma forma de monitoramento da eficácia do tratamento, seguindo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Doença de Paget Óssea.

Portanto, o presente estudo bibliográfico tem por finalidade apresentar, sintetizar e descrever os aspectos mais relevantes que auxiliem na análise do acompanhamento médico de pacientes diagnosticados com Doença de Paget Óssea, afim de demonstrar a importância da atuação médica nos cuidados desses pacientes, na tentativa gerar conhecimento e atualizações que contribuam para melhorar o cuidado com esses pacientes, sobretudo, para evitar a evolução da doença e o surgimento de possíveis complicações.

2. Metodologia

Esta revisão narrativa da literatura baseia-se em uma abordagem qualitativa, de natureza básica e caráter exploratório de diferentes autores através da revisão de arquivos bibliográficos, análises sobre artigos e pesquisas relacionados ao tema, utilizando-as como fontes primordiais para o embasamento teórico acerca do tema e comparando-as, buscando descrever a complexidade da interação dos fatores que desencadeiam a Doença de Paget Óssea.

Para Ferenhof (2016), a revisão de literatura é a base da produção científica, pois aproxima o pesquisador dos textos associados aos problemas pesquisados, além de permitir que haja diversidades entre as interpretações em relação ao eixo temático escolhido pelo autor. A revisão narrativa é considerada a revisão tradicional ou exploratória, onde não há a definição de critérios explícitos e a seleção dos artigos é feita de forma arbitrária, não seguindo uma sistemática, na qual o autor pode incluir documentos de acordo como seu viés, sendo assim, não há preocupação em esgotar as fontes de informação (Cordeiro, 2007).

Utilizou-se como base de dados o UpToDate, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e ebscohost a partir dos seguintes descritores: Doença de Paget, exames médicos e diagnóstico laboratorial. A partir da leitura dos artigos, os critérios de exclusão foram: artigos que não abordavam o tema de diagnóstico da Doença de Paget Óssea relacionando-o a importância do acompanhamento médico, artigos em formas de cartas, artigos que estavam indisponíveis na íntegra e artigos que não estavam disponíveis de maneira gratuita.

Os critérios de inclusão utilizados foram: Estudos descritivos e analíticos publicados a partir do ano de 2005, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis nas bases de dados selecionadas e livros que abordavam temas osteometabólicos. Como critérios de exclusão foram definidos trabalhos de tese, monografias, artigos indisponíveis na íntegra e artigos que não estavam disponíveis de maneira gratuita.

Após a escolha, os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram ainda submetidos a uma leitura minuciosa, objetivando a construção de uma pesquisa qualitativa, a fim de construir uma análise real da necessidade do acompanhamento

médico em casos de Doença de Paget Óssea, a partir de bases de textos e imagens, responsáveis por conduzir a pesquisa bibliográfica em questão.

3. Resultados e Discussão

3.1 Marcadores utilizados para o diagnóstico e acompanhamento laboratorial na DPO

De acordo com Da Conceição “s.d”, a Doença de Paget Óssea também é conhecida como osteíte deformante, devido seu hipermetabolismo ósseo, que ocorre pela intensa ação dos osteoclastos e osteoblastos, consequentemente prejudicam a remodelação óssea, e secundariamente afetam a integridade do osso.

Segundo Vilar (2016), a maioria dos pacientes com DPO são assintomáticos, mas quando há presença de sintomas, esses são inespecíficos, sendo os mais frequentes dores e deformidades ósseas. Os achados laboratoriais são decorrentes do aumento da reabsorção óssea, em consequência da ação de osteoblastos e osteoclastos. Pacientes com DPO geralmente possuem níveis mais altos de fosfatase alcalina, esta enzima correlaciona-se com a atividade dos osteoclastos, sendo indispensável para o diagnóstico e acompanhamento do paciente com DPO.

A fosfatase alcalina sérica (FAs), assim como a FA óssea (FAo), estão usualmente elevadas em pacientes com DPO e medem produtos da formação óssea, dependente da ação dos osteoblastos. Os marcadores da reabsorção óssea dos osteoclastos são a hidroxiprolina urinária, a deoxipiridinolina (D-Pyr), as piridinolinas, N-telopeptídeo (NTX) e moléculas de degradação do colágeno C-telopeptídeo (CTX) tipo I e tipo II. Por essa razão, este protocolo preconiza utilizar a dosagem de FAs como marcador de atividade da doença. (BRASIL, 2020)

Telopeptídeos aminoterminais (NTX) e carboxiterminais do colágeno tipo I, e principalmente, Piridinolina (PYD) e deoxipiridinolina (D-Pyr), são formados no meio extracelular e são específicos para colágeno e elastina maduras, dessa maneira são marcadores que auxiliam na verificação do metabolismo ósseo (Brasil, 2020).

Em concordância com Harrison (2020), os demais marcadores do metabolismo ósseo, descritos no protocolo clínico terapêutico da DPO, do ministério da saúde, também são utilizados como marcadores diagnóstico, ainda assim, estes não estão necessariamente elevados em casos de DPO, mas relacionados à doença. Entretanto, o exame laboratorial considerado padrão ouro é a fosfatase alcalina sérica (FAs).

Preconiza-se a utilização da dosagem de FAs como marcador de atividade da doença. Os níveis de FAs são usualmente adequados para avaliar e acompanhar essa atividade e a resposta ao tratamento, sem necessidade dos outros marcadores. Além disso, existem outros exames que podem ser solicitados, comumente utilizados como complementares para descartar outras hipóteses e, sobretudo, como critérios de inclusão de acordo com o protocolo clínico terapêutico da DPO. (BRASIL, 2020)

Segundo o protocolo clínico e diretrizes da Doença de Paget (2020), é necessário utilizar dosagens de cálcio sérico para descartar hiperparatireoidismo e a exclusão de doença hepatobiliar com avaliação de aspartato-aminotransferase (AST/TGO), alanino-aminotransferase (ALT/TGP) e bilirrubinas total e frações devem ser procedidas. Nos pacientes com hipercalcemia, o paratormônio (PTH) deve ser dosado para afastar-se hiperparatireoidismo.

O uso de radiografias simples para diagnóstico, em substituição à cintilografia óssea, já foi avaliado e a investigação radiográfica pode iniciar pelo abdômen, crânio com ossos da face e tíbias bilateralmente. Essa conduta diagnóstica contempla até 93% dos pacientes com DPO e pode ser uma alternativa em locais onde a cintilografia não está disponível. (BRASIL, 2020)

Segundo Singer et al. (2014), ao utilizar o método de radiografia, é necessário a presença de pelo menos um dos seguintes achados: hiperostose (aumento da espessura da cortical), osteosclerose (desorganização e espessamento das trabéculas) e expansão óssea. É importante que o paciente com Doença de Paget Óssea possua acompanhamento longitudinal, por todo a vida, com equipe multiprofissional e, realize exames periódicos, através da inspeção médica ou exames laboratoriais e de imagem.

Para Brasil (2020), é necessário que os pacientes realizem exames de dosagem de fosfatase alcalina sérica a cada 3 a 6 meses, mas aqueles pacientes que se encontram estáveis podem realizar o exame de 6 a 12 meses. Esses testes são fundamentais para evitar complicações como fraturas, deformidades ósseas e/ou comprometimento de vasos e artérias.

Pacientes com lesões osteolíticas causadas por DPO são submetidos a um segundo exame de raio-X aproximadamente 1 ano após o diagnóstico radiológico inicial para estabelecer melhora terapêutica ou piora na ausência de terapia. (Choi, 2022)

3.2 A relação entre a irregularidade do metabolismo ósseo e o declínio da qualidade de vida do paciente

Segundo Harrison (2020), a irregularidade do metabolismo ósseo na DPO, é decorrente da exagerada atividade dos osteoblastos e osteoclastos, ocasionando o aumento da remodelação óssea. Em alguns casos, a Doença de Paget Óssea pode ser completamente assintomática, no entanto em oposição a essa apresentação podem surgir manifestações como dor óssea, osteoartrite secundária, fratura, compressão dos nervos periféricos e déficit auditivo, entre outras complicações.

Segundo Kronenberg (2010), a sintomatologia da doença somada a má adesão ao tratamento, uma parcela dos casos de DPO podem evoluir para quadros mais graves, afetando mais ainda a qualidade de vida dos indivíduos. Podem ocorrer complicações neurológicas, cardiovasculares, auditivas e, principalmente, ortopédicas.

Em consoante com Amaral et al. (2008), casos em que há transformações malignas evoluídas da DPO, só estão presentes em 1% dos casos e geralmente ocorrem em pacientes que associada a Doença de Paget Óssea, possuem doença polióstóica. Quando presentes, os tumores malignos da DPO costumam aparecer na pelve, no fêmur, no úmero e no crânio, mas não há relatos de acometimento do esqueleto axial.

O osteossarcoma é o tumor mais comum; é encontrado na pelve, fêmur, úmero, crânio e nos ossos da face. Apresenta pior prognóstico, com sobrevida de cinco anos em aproximadamente 10 a 15% dos casos. Dentre as complicações que mais possuem impacto negativo na qualidade de vida do paciente pagético, estão as complicações ortopédicas e a perda da audição, que não pode ser revertida. (Amaral et al. 2008)

A perda auditiva na doença de Paget é relativamente comum em pacientes com acometimento do osso temporal. A distinção com presbiacusia deve ser feita pela elevada faixa etária dos pacientes. A perda auditiva não é reversível, mas se estabiliza com o tratamento medicamentoso (Amaral et al. 2008)

Segundo Brasil (2020), as complicações ortopédicas levam os pacientes com Doença de Paget Óssea, a necessitarem de próteses, sendo mais comum nas regiões do quadril e do joelho. Além disso, os ossos mais acometidos pela doença, são os ossos longos, em especial úmero e fêmur.

As complicações ortopédicas envolvem comumente os ossos longos, particularmente, os que suportam carga. O envolvimento do úmero pode levar à doença degenerativa do ombro e também resultar em fratura e em doença degenerativa grave. O envolvimento da tibia e do fêmur resulta em arqueamento. A sobrecarga contínua em ossos de qualidade inferior leva a fissuras nas pernas arqueadas; como consequência, ocorrem distúrbios da marcha e incidência aumentada de doença degenerativa do joelho e dos quadris. (Amaral et al. 2008)

Conforme Ferreira et al. (2012), a SF-36 foi criada pela Medical Outcomes Study (MOS), mais especificamente por John Ware e equipe, com o intuito de criarem uma ferramenta de aplicação rápida e simples, que permitiria monitorar de forma constante os resultados, com excelente robustez psicométrica. Começou a ser desenvolvida através de uma bateria de questionários que incluía 40 conceitos relacionados com a saúde.

“A SF-36 contém 11 questões e 36 itens, que exploram oito dimensões do estado de saúde, representativos dos valores básicos inerentes à funcionalidade e ao bem-estar, permitindo assim verificar o estado físico e mental de cada indivíduo.” (Ferreira et al. 2012).

Outra ferramenta, está um pouco mais complexa, mas que desempenha um papel fundamental na avaliação da qualidade de vida de pacientes com DPO é a WHOQOL-100, que ao ser utilizada no Brasil adaptaram-na, surgindo a WHOQOL-bref. O instrumento WHOQOL-100 consiste em cem perguntas referentes a 6 domínios: físico, psicológico, independência, relações sociais, meio ambiente e espiritualidade/religiosidade/crenças pessoais. Os domínios são divididos em 24 facetas e cada faceta é composta por quatro questões. O instrumento contém ainda uma outra faceta composta por questões gerais sobre a qualidade de vida (GRUPO WHOGOL, 1995)

O WHOQOL-Bref tem como base conceptual a definição da OMS, a qual afirma que a qualidade de vida é a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida dentro do contexto do sistema de cultura e valores nos quais está inserido e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (Fleck, 2006).

Segundo Castro et al. (2017), em um estudo realizado com 50 pacientes os resultados da pontuação total do SF-36 e seus domínios, saúde física e saúde mental, se correlacionaram significativamente com a dor óssea e deformidades. O estado civil se correlacionou significativamente com a pontuação total do SF-36 e com seu domínio da saúde mental.

Diante disso, segundo Whoqol Group et al. (1995), é importante entender que a pontuação total do WHOQOL-bref esteve significativamente associada à dor, comprometimento físico e a deformidades, e seu escore do Domínio 1 (físico) do WHOQOL-bref esteve significativamente associado ao estado civil, dor e deformidades, enquanto o Domínio 2 (psicológico) esteve associado ao estado civil, comprometimento físico e tipo de envolvimento.

3.3 Envolvimento genético no desenvolvimento da DPO

Segundo Vilar (2016) a predisposição para o desenvolvimento da Doença de Paget Óssea parece ter componente autossômico dominante. Há evidências que sugerem a associação da suscetibilidade genética, pois aproximadamente 40% dos pacientes diagnosticados com DPO, possuem histórico familiar da doença.

No entanto, para Kasper (2017) alguns estudos revelam maior predisposição a desenvolver Doença de Paget Óssea idiopática, indivíduos que apresentem alterações polimórficas nos genes CSF1, OPTN, TNFRSF11A, TM7SF4, NUP205, RIN3, PML e GOLGA6A, mas ainda assim, não existe variantes genéticas que estavam concretamente ligadas a DPO.

O potencial patogênico destas mutações não pode ser excluído se tivermos em conta que alguns indivíduos da família podem não ter sido ainda diagnosticados clinicamente por não apresentarem sintomas ou por ainda não terem idade para manifestar a DOP (Santos, 2014).

Santos (2014) avalia que há presença e interações genéticas no surgimento da Doença de Paget Óssea. Os marcadores polimórficos, intensificam a suspeita dos modelos de heterogeneidade autossômica, sobretudo, na posição 18q21-22, mas que a presença da DPO não possui ligação direta com esse cromossomo.

Os estudos de ligação com nove marcadores polimórficos espalhados pela região candidata não suportam a ligação ao 18q em modelos de homogeneidade ou heterogeneidade. De fato, os lodscores multiponto somados foram consistentemente abaixo de -2,0 em toda a região, fornecendo fortes evidências contra a ligação. Esses estudos confirmam a presença de heterogeneidade genética na doença de Paget familiar, mas mostram que a ligação da doença ao locus candidato previamente identificado no cromossomo 18q21-22 é relativamente incomum (Hocking et al. 2000).

Segundo Mullin et. al (2019), ao observar a atividade dos osteoclastos identificou-se o papel dos genes STMP1 e DCSTAMP na DPO, ou seja, avaliou a ação dos osteoclastos a partir de efeitos regulatórios produzidos pela ação dos genes STMP1 e DCSTAMP, identificando o papel do gene DCSTAMP na diferenciação dos osteoclastos.

Considerando o papel importante que os osteoclastos têm na DPO, usamos este recurso para investigar potenciais efeitos regulatórios genéticos para os 7 loci significativos do genoma PDB em genes localizados dentro de 500 kb de cada locus. Após

correção para testes múltiplos, observamos associações estatisticamente significativas para rs4294134 com expressão do gene STMP1 e rs2458413 com expressão dos genes DPYS e DCSTAMP. (Hocking et al. 2000)

4. Considerações Finais

A Doença de Paget Óssea caracteriza-se como uma patologia osteometabólica, com relações polimórficas ainda não completamente estabelecidas, levando a um distúrbio focal com presença de deformidades nas estruturas ósseas, sendo os ossos mais afetados o crânio, fêmur e tíbia.

O paciente pagético pode evoluir com osteosarcoma, perda auditiva irreversível e paraplegia, tornando indispensável o seu acompanhamento multidisciplinar, através de dosagens de fosfatase alcalina sérica e óssea, assim como o uso de exames de imagem, como a cintilografia e a radiografia, para a pesquisa de complicações estruturais ou transformações neoplásicas, objetivando o alívio sintomatológico juntamente ao retardo da progressão da doença, evitando a invalidez total do paciente.

É importante que o número de estudos e incentivos científicos relacionados ao assunto aumente, visando melhorar o controle de complicações comum ocasionadas pela DPO, assim como, favoreça a criação de novos métodos que garantam o acompanhamento longitudinal desses pacientes.

Referências

- Bispo, L. (2013). Doença de Paget Óssea: Diagnóstico e Tratamento. *Associação Médica Brasileira*.
- Brasil. (2020). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Paget [Review of Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Paget. Ministério da Saúde.
- Castro, G. R. W. D., Castro, S. A. F. D., Pereira, I. A., Zimmermann, A. F., Toscano, M. A., Neves, F. S., ... & Fröde, T. S. (2017). Determinantes da qualidade de vida na doença de Paget óssea. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57, 566-573.
- Choi, Y. J., Sohn, Y. B., & Chung, Y. S. (2022). Updates on Paget's Disease of Bone. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 37(5), 732–743.
- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M. de, Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista Do colégio Brasileiro De Cirurgiões*, 34 (Ver. Col. Bras. Cir., 2007 34(6)), 428-431.
- Curcelli, E. C., & Penna, V. (2019). Diagnosis and management of paget's disease of bone-series of 8 cases diagnóstico e manejo da doença de paget óssea-série de 8 casos. *Acta Ortop Bras*, 27(1), 31-2.
- da Conceição, M. F. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas–Doença de Paget-osteíte deformante*.
- Ferenhof, H. A., & Fernandes, R. F. (2016). Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. *Revista ACB*, 21(3), 550-563.
- Ferreira, P L, Ferreira, L N, & Pereira, L. N. (2012). Medidas sumário físico e mental de estado de saúde para a população portuguesa. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 30 (2), 163-171.
- Fleck, M P, Chachamovich, E., & Trentini, C. (2006). Desenvolvimento e validação da versão em português do módulo WHOQOL-OLD. *Revista de Saúde Pública*, 40 (5), 785-791.
- Griz, L., Caldas, G., Bandeira, F., Fernandes, F. M., & Danowski, J. (2004). Doença de Paget, Projeto Diretrizes. *Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina*.
- Griz, L., Colares, V., & Bandeira, F. (2006). Tratamento da doença de Paget óssea: importância do ácido zoledrônico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50, 845-851.
- Grupo Whoqol. (1995). Avaliação da qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL): documento de posição da Organização Mundial da Saúde. *Ciências sociais e medicina*, 41 (10), 1403-1409.
- Hocking, L., Slee, F., Haslam, S. I, Cundy, T., Nicholson, G., Van Hul, W., & Ralston, S. H. (2000). Doença óssea familiar de Paget: padrões de herança e frequência de ligação ao cromossomo 18q. *Bone*, 26 (6), 577-580.
- Jameson, JL, Fauci, AS, Kasper, DL, Hauser, SL, Longo, DL e Loscalzo, J. (2020). *Harrison's Internal Medicine - 2 Volumes - 20*. Mc Graw Hill Brasil.
- José, F. F., Pernambuco, A. C. D. A., & Amaral, D. T. D. (2008). Doença de Paget do osso. *Einstein*, 6(Supl 1), S79-S88.
- Kasper, D. L. (2017). Medicina interna de Harrison. In *Medicina interna de Harrison* (pp. 2-v).
- Kronenberg, H. (2010). *Williams Tratado de endocrinologia*. Elsevier Health Sciences.

Mullin, B H, Zhu, K., Brown, S J, Mullin, S., Tickner, J., Pavlos, N. J, ... & Wilson, S. G. (2019). Mecanismos reguladores genéticos em osteoclastos humanos sugerem um papel para os genes STMP1 e DCSTAMP na doença óssea de Paget. *Scientific Reports*, 9 (1), 1052.

Neto, J. F. M., & tavares Brenol, J. C. (1992). Doença Óssea de Paget: diagnóstico e terapêutica. *Revista de Ciências Médicas*, 1(1).

Santos, P. A. S. (2014). *Genética familiar da doença óssea de Paget* (dissertação de doutorado).

Saraiva, G. L., & Lazaretti-Castro, M. (2002). Marcadores bioquímicos da remodelação óssea na prática clínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46, 72-78.

Singer, F. R., Bone, H. G., 3rd, Hosking, D. J., Lyles, K. W., Murad, M. H., Reid, I. R., Siris, E. S., & Endocrine Society (2014). Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(12), 4408–4422.

Vilar, L. (2013). Endocrinologia Clínica. (5a ed.), Guanabara, 272-279.