Aspectos histofisiológicos e fatores associados a Doença Óssea de Paget

Histophysiological aspects and factors associated with Paget's Disease of Bone

***Pâmela Fagundes Silva*[1]**
***Laíza Andrade Soares Diniz*[2]**
***Júlia Mateus Lima Araújo*[3]**
***Talicia Maria Alves Benício*[4]**

RESUMO: A Doença Óssea de Paget (DOP) é uma enfermidade osteometabólica caracterizada por anormalidades no processo de remodelação óssea, gerando assim fragilidade, dor nos ossos e articulações, deformidade e fraturas no indivíduo afetado. Desse modo, objetivou-se com este estudo revisar as características histológicas e funcionais do tecido ósseo e explorar dados relacionados à DOP, estabelecendo as correlações entre esses dois aspectos. Foram analisados trabalhos científicos disponíveis nas plataformas SciELO e PubMed e na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), bem como as obras clássicas de Histologia e Fisiologia. Pode-se concluir por meio desta revisão que a compreensão das particularidades do tecido ósseo normal é fundamental para identificar as alterações presentes na DOP, bem como o conhecimento dos mecanismos fisiológicos e moleculares subjacentes, que sugestionam valiosas informações sobre a patogênese da doença. Ainda são necessárias mais pesquisas para que se possa avançar no diagnóstico, tratamento e prevenção, contribuindo para uma abordagem mais eficaz no cuidado dos pacientes afetados por essa condição complexa.

Palavras-chave: Doença Óssea de Paget, remodelação óssea, histologia, fisiologia.

ABSTRACT: Paget's Disease of Bone (PDO) is an osteometabolic disease characterized by abnormalities in the bone remodeling process, thus generating fragility, pain in bones and joints, deformity and fractures in the affected individual. Therefore, the aim of this study was to review the histological and functional characteristics of bone tissue and explore data related to PDO, establishing correlations between these two aspects. Scientific works available on the SciELO and PubMed platforms and the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD) were analyzed, as well as classic works on Histology and Physiology. It can be concluded from this review that understanding the particularities of normal bone tissue is essential to identify the changes present in PDO, as well as knowledge of the underlying physiological and molecular mechanisms, which provide valuable information about the pathogenesis of the disease. More research is still needed to advance diagnosis, treatment and prevention, contributing to a more effective approach to caring for patients affected by this complex condition.

Keywords: Paget's Disease of Bone, bone remodeling, histology, physiology.

INTRODUÇÃO

[1] Discente do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário de Patos - UNIFIP pamelafagundes239@gmail.com
[2] Discente do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário de Patos - UNIFIP laizaecit@gmail.com. ORCID: 0009-0003-7789-4399
[3] Discente do Curso de Bacharelado em Enfermagem do Centro Universitário de Patos – UNIFIP juliaaraujo1@enf.fiponline.edu.br
[4] Médica veterinária, Doutora, Docente do Centro Universitário de Patos -UNIFIP -Patos - PBtaliciabenicio@fiponline.edu.br

O tecido ósseo é um tipo especializado de tecido conjuntivo que compõe o esqueleto humano. Apresenta uma matriz mineralizada e possui a capacidade de suportar forças mecânicas, remodelar-se e proteger órgãos vitais. Além disso, proporciona apoio à musculatura, atuando na locomoção a partir do sistema musculoesquelético. Também aloja e protege a medula óssea e participa da regulação metabólica dos íons cálcio, fosfato e magnésio (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Os ossos passam por um processo contínuo de remodelação, em que a reabsorção óssea é realizada pelos osteoclastos e a formação de novo osso é realizada pelos osteoblastos. O desenvolvimento e a homeostase do sistema esquelético dependem do equilíbrio dinâmico entre a atividade desses dois tipos celulares, que é regulado notadamente pelos sistemas endócrino e imunitário. Alterações em qualquer etapa do processo de remodelação podem desencadear enfermidades (PAWLINA; ROSS, 2021).

A Doença Óssea de Paget (DOP) é um distúrbio esquelético não maligno que se caracteriza por anormalidades na remodelação óssea em um ou mais locais do esqueleto. Embora quase todos os ossos possam ser afetados, existe uma predileção pela pelve, coluna, fêmur, tíbia e crânio. Em nível celular, a doença é caracterizada pelo aumento do número e da atividade dos osteoclastos, bem como pela maior atividade dos osteoblastos. Isso leva a um aumento na formação óssea, porém de forma desorganizada, resultando em osso fraco e suscetível a deformidades e fraturas. Embora a patogênese da DOP ainda não esteja completamente elucidada, fatores genéticos e gatilhos ambientais desempenham um papel fundamental (RALSTON et al, 2019).

Essa enfermidade é apontada como o segundo distúrbio metabólico ósseo mais comum, ficando logo após a osteoporose. A disponibilidade de dados epidemiológicos no Brasil é limitada, e a notificação apropriada da doença no país é insuficiente, no entanto, a região nordeste do Brasil, especialmente o estado de Pernambuco apresenta uma incidência mais elevada (BANDEIRA, 2010). Em dados do Ministério da Saúde é visto que no Brasil, os afetados pela DOP são principalmente adultos com mais de 45 anos, com uma incidência de 50,3 por 1000 pessoas/ano (MINISTÉRIO DE SAÚDE, 2020).

Ressalta-se que, muitas vezes, as pessoas acometidas pela DOP são assintomáticos, o que dificulta o diagnóstico, sendo que o aumento da fosfatase alcalina sérica ou lesões vistas por radiografia, comumente são as únicas pistas diagnósticas. A verdadeira confirmação do diagnóstico se dá pela biópsia óssea, porém é raramente realizada. Entre os achados

radiográficos, em estágios iniciais são vistas lesões líticas em formato de V em ossos longos; em estágios avançados, nota-se um aumento da marcação trabecular; e em estágios mais tardios, a esclerose e o aumento da área óssea predominam (KRAVETS, 2018).

Nesse contexto, objetivou-se com este estudo revisar as características histológicas e funcionais do tecido ósseo e explorar dados relacionados à DOP, estabelecendo as correlações entre esses dois aspectos.

METODOLOGIA

Esse estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo, em que foram analisados trabalhos científicos disponíveis nas plataformas SciELO, PubMed e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), bem como obras clássicas de Histologia e Fisiologia, para explorar os fundamentos histofisiológicos do tecido ósseo e os aspectos que caracterizam a DOP. Para as buscas acerca da doença foram utilizados os descritores: “Paget's Disease of Bone” AND “bone tissue”. Foram selecionados os estudos cuja abordagem apresentava dados conexos aos objetivos norteadores do trabalho em tela.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

1.Características histológicas e funcionais do tecido ósseo, com ênfase nos processos de remodelação

O tecido ósseo é um tipo especializado de tecido conjuntivo mineralizado que constitui a principal parte do esqueleto humano. Além de fornecer suporte e proteção aos órgãos vitais, apoia os músculos, formando o sistema músculo-esquelético. Ele também aloja a medula óssea, responsável pela produção de células sanguíneas. Além disso, desempenha um papel importante na regulação dos níveis de minerais (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Esse tecido é constituído por células de duas linhagens e uma matriz extracelular (MEC) mineralizada. As células que o compõem são: osteoprogenitoras, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. A MEC apresenta 65% de composição inorgânica, principalmente hidroxiapatita, com a presença de íons substituintes. No tecido ósseo, 35% da composição é orgânica,

principalmente colágeno tipo I (85-90%) e proteínas não-colágenas (10-15%), tais como osteocalcina, osteonectina, fribronectina, sialoproteínas, fatores de crescimento e proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs). A substância fundamental é representada pelas glicoproteínas, glicosaminoglicanas, proteoglicanas, fosfoproteínas e água (PAWLINA; ROSS, 2021).

Embora os ossos pareçam estruturas inertes, o tecido ósseo passa por constantes modificações em sua forma e estrutura. Isso ocorre para permitir que os ossos primários se tornem maduros, para o crescimento dos ossos mantendo sua forma, para a transformação do osso esponjoso em osso compacto e para se adaptar a situações fisiológicas ou patológicas. Essas modificações são realizadas através da reabsorção e deposição de matriz óssea, processos que estão intimamente relacionados e que permitem a remodelação óssea, processo essencial para manter a saúde e integridade dos ossos (BARBOSA, 2019).

O desenvolvimento e a manutenção saudável do sistema esquelético dependem do equilíbrio no remodelamento ósseo, que é regulado pela interação entre os osteoblastos e os osteoclastos. Essa interação é cuidadosamente controlada pelos sistemas endócrino e imunológico para garantir uma dinâmica balanceada. Os osteoclastos são células altamente especializadas nos processos de reabsorção da matriz óssea, desenvolvendo, para esse fim, uma eficaz e complexa maquinaria. Outro tipo celular proveniente da linhagem mesenquimal e único responsável pela formação de matriz óssea, é o osteoblasto (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Os osteoblastos encontram-se na superfície óssea, assumindo uma forma cúbica e com alta polarização, dispostos em uma estrutura em forma de paliçada, também conhecida como epitélio osteóide. Essas células estão conectadas por junções comunicantes, que são essenciais para a ligação e comunicação entre células vizinhas. Os osteoblastos maduros são metabolicamente ativos, embora não tenham capacidade de divisão celular (PAWLINA; ROSS, 2021).

Os osteoclastos, por sua vez, podem ser observados nas superfícies ósseas, principalmente, no endósteo. Na área de remodelação, essas células passam a apresentar variações da morfologia da membrana celular, podendo-se identificar diversas zonas funcionalmente distintas. Adjacente à superfície óssea, a membrana celular desenvolve invaginações, formando a borda em escova. Perifericamente a esta, há uma região do citoplasma semelhante a uma faixa, diretamente apoiada na matriz óssea, denominada de zona clara, responsável pela adesão do osteoclasto à superfície óssea, delimitando, dessa forma, a borda em escova, compartimento onde ocorre a desmineralização e degradação da matriz proteica óssea. Esse compartimento cria um microambiente propício às enzimas proteolíticas do osteoclasto, favorecendo a desmineralização da matriz (ABRAHAMSOHN, 2016).

Destaca-se que apenas entre 5 a 20% das superfícies ósseas sofrem remodelamento em um determinado momento, o restante permanece na fase de quiescência. O processo de remodelamento tende a demorar cerca de 3 a 4 meses. Considerando a normalidade fisiológica, cerca de 4 a 10 % da substância óssea é substituída anualmente em uma pessoa saudável (ANDIA et al., 2006).

A remodelação envolve a comunicação entre células e proteínas como interleucinas e fatores de crescimento, além de hormônios como PTH, calcitonina, GH, esteróides sexuais, cortisol e adrenalina, para equilibrar a reabsorção e a formação óssea (ABRAHAMSOHN, 2016). É importante ressaltar que o sistema de proteínas RANK/RANKL/OPG também desempenha um papel crucial na formação e reabsorção óssea. O RANK é um receptor nas células precursoras dos osteoclastos, o RANKL é um ligante produzido pelos osteoblastos que estimula a formação e atividade dos osteoclastos, enquanto o OPG inibe o RANKL para equilibrar a remodelação óssea. Desordens nesse sistema estão associadas ao desencadeamento de diversas doenças, a exemplo da Doença de Paget (BALOUL, 2016).

Estabelecendo uma correlação com a DOP, considera-se que essa enfermidade é um distúrbio esquelético não maligno, caracterizado por anormalidades na remodelação óssea em um ou mais locais do esqueleto, com predileção pela pelve, coluna, fêmur, tíbia e crânio (RALSTON et al, 2019).

Na referida doença, os osteoclastos estão aumentados em tamanho e número, com maior resistência à apoptose. Eles também são mais ativos, apresentam mais núcleos que os osteoclastos normais e inclusões nucleares cuja função é desconhecida, podendo ser originadas por defeitos na autofagia. Proteínas que também estão envolvidas nos processos de autofagia participam dessa via de ativação, indicando que pode ser uma alteração dessa via que dá origem às alterações osteoclásticas da DOP. Além das alterações nos osteoclastos, há um aumento na atividade dos osteoblastos, o que leva a um aumento na formação óssea, porém de forma desorganizada, culminando em ossos fracos e mais susceptíveis a fraturas (RALSTON; LAYFIELD, 2012).

2.Doença Óssea de Paget

2.1 Definição e patogênese

A DOP é uma condição crônica que pode afetar um único osso, múltiplos ossos ou uma considerável quantidade deles, embora nunca englobe a totalidade do esqueleto. É caracterizada a nível celular por um aumento no número e na atividade dos osteoclastos, bem como na atividade osteoblástica, resultando em um aumento desordenado na formação óssea e consequentemente na produção de um osso fraco e suscetível a fraturas. Muitos pacientes são assintomáticos, e os principais diagnósticos costumam ser a elevação da fosfatase alcalina sérica ou a detecção incidental de lesões radiográficas características. A etiologia mais provável até o momento é uma teoria que sugere que essa enfermidade pode ser desencadeada por uma infecção paramixoviral lenta em pacientes geneticamente suscetíveis, essa suposição se baseia na observação de inclusões nucleares de componentes virais em osteoclastos de indivíduos afetados (MUNDY, 1999; CANTOR, 1999; MEUNIER, 1980).

A doença é o segundo distúrbio metabólico ósseo mais comum após a osteoporose, afeta mais de 3% dos caucasianos com mais de 55 anos. Até o momento, aproximadamente 30 mutações no gene SQSTM1/p62 foram identificadas em casos familiares e em pacientes não aparentados relacionados da doença óssea de Paget. Foram demonstrados em estudos de associação genômica ampla que vários polimorfismos de nucleotídeo único estão ligados à DOP, especialmente nos genes CSF1, OPTN, TNFRSF11A, PML, RIN3 e NUP205, contudo, os efeitos desses polimorfismos no fenótipo e na atividade dos osteoclastos ainda não são conhecidos (NUMAN et. al 2015; ALBAGHA et. al, 2011).

Originalmente, foram propostas duas principais hipóteses sobre a causalidade da DOP: a genética e a presença de gatilhos ambientais (ROODMAN e WINDLE, 2005; RALSTON et al., 2008; GENNARI et al., 2019). Nas últimas duas décadas, ocorreram avanços significativos na compreensão da sua biologia celular e molecular, e algumas mutações genéticas foram identificadas como possível causa do distúrbio em cerca de 20% a 30% dos casos (GENNARI et al., 2019; MAKARAM e RALSTON, 2021).

Na imagem a seguir (Figura 1), apresenta-se uma imagem esquemática sobre os fatores envolvidos na patogênese da DOP.

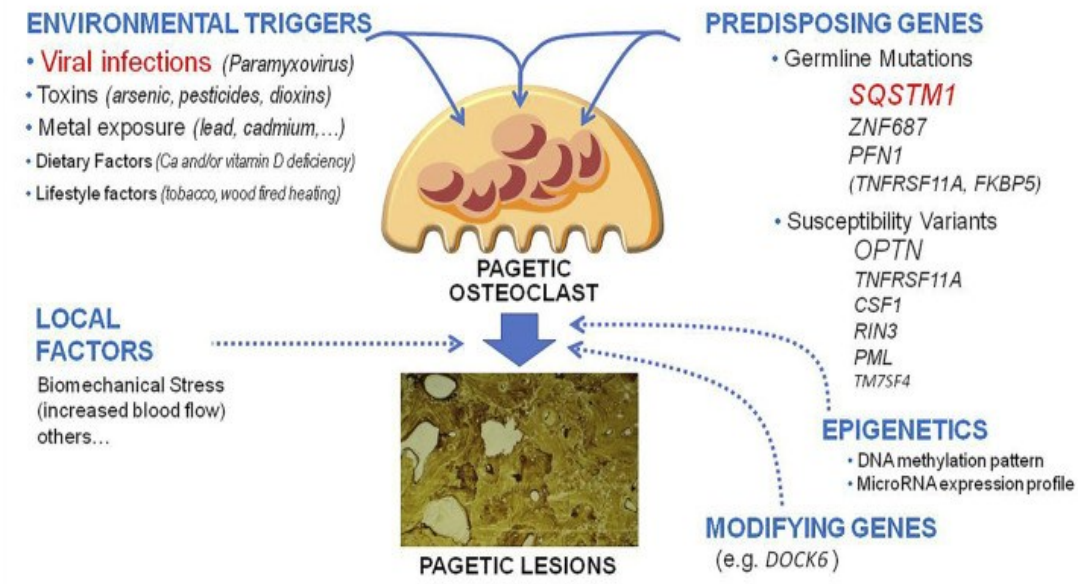

Figura 1: "Modelo patogenético atualizado da Doença Óssea de Paget. A figura sublinha os diferentes fatores genéticos, ambientais, de estilo de vida e epigenéticos e suas potenciais interações recíprocas na patogênese das lesões pagéticas." Fonte: (GENNARI et al, 2019)

2.2 Perfil epidemiológico

Esta condição afeta tanto homens quanto mulheres, embora em muitos estudos a predominância seja observada em homens (CANTOR et al, 2014). A distribuição geográfica da DOP é desigual, porém apresenta alta prevalência em áreas de agregação familiar, conforme observado na maioria dos estudos, esta condição é mais comum em pessoas de ascendência britânica e é também observada em migrantes britânicos que se estabelecem em países como Austrália, Nova Zelândia e América do Norte, bem como em outras nações europeias, incluindo França, Alemanha, Espanha e Itália. Em comparação com outros países europeus, a Espanha é considerada ter uma prevalência média-baixa, afetando aproximadamente de 0,9% a 1,3% da população com mais de 65 anos. Um estudo conduzido por Poor et al (2006), descreveram a frequência dessa condição em oito cidades europeias, revelando a taxa de prevalência mais baixa entre pacientes hospitalares com mais de 55 anos de idade na cidade austríaca de Innsbruck (0,2%) (VALLET; RALSTON, 2016; MIRONÓN et al., 1997).

A disponibilidade de dados epidemiológicos relacionados à doença de Paget no Brasil é limitada, e a notificação apropriada da doença no país é insuficiente, no entanto, a região

nordeste do Brasil, especialmente em Pernambuco, apresenta uma incidência mais elevada da doença devido à influência histórica de povos portugueses, holandeses e judeus. Quando analisamos as origens dos pacientes afetados e notificados com essa doença, observamos que 90% deles têm ancestrais de origem europeia. Como resultado, tanto a prevalência quanto a incidência da doença nesses pacientes são comparáveis às taxas encontradas no continente europeu (BANDEIRA, 2010).

2.3 Características Clínicas

Acredita-se que muitas das características clínicas e complicações associadas à DOP sejam resultado das anormalidades no processo de remodelação óssea, onde o crescimento anormal dos ossos pode levar a perda de audição, deformação da base do crânio, hidrocefalia obstrutiva, estreitamento do canal espinhal e até mesmo paraplegia, além disso, o aumento da vascularização nos ossos pode resultar em sangramento excessivo durante procedimentos cirúrgicos ortopédicos. Em alguns casos, foi sugerido que a paraplegia pode ocorrer devido a um fenômeno conhecido como "roubo" vascular, em que a medula espinhal não é diretamente comprimida pelo aumento ósseo, mas sim afetada devido a problemas no suprimento sanguíneo (TUCK et al, 2017).

O osso Pagético é suscetível a fraturas por não ser estruturado, fibroblástico e ser biomecanicamente instável, como consequência, o osso apresenta deformidades e alargamento com uma estrutura defeituosa e desorganizada (chamado osso plexiforme) (Fig. 1 e 2). O acometimento do esqueleto axial é comum, e os ossos mais frequentemente afetados incluem a pelve (70%), o fêmur (55%), a coluna lombar (53%), o crânio (42%) e a tíbia (32%) (OLIVEIRA; ESLAVA, 2012; SEITZ et. al 2009; KANIS 1992; RALSTON e LAYFIELD, 2012).

Na imagem a seguir (Figura 3), são apresentadas imagens de comparação entre fêmur humano saudável e pagético.

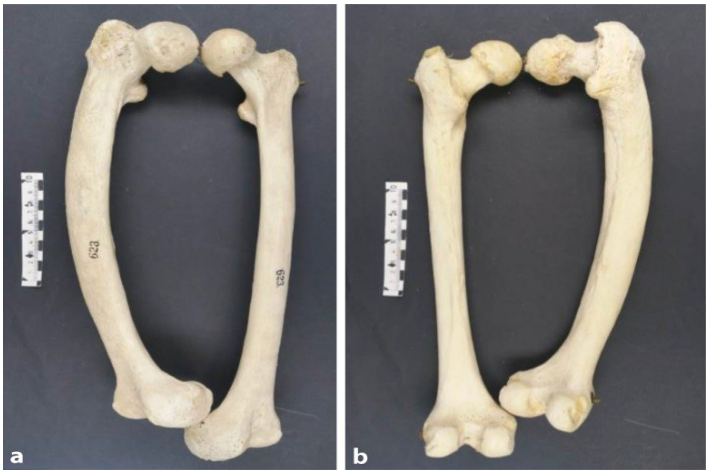

Figura 3: "Fêmur humano pagético, sexo e idade desconhecidos, comparado ao fêmur saudável do mesmo indivíduo. a Vista anterior, b vista posterior. Os ossos foram obtidos da Coleção Patológico-Anatômica da The Fools Tower, Museu de História Natural, Viena, Áustria." Fonte: (OLIVEIRA; ESLAVA, 2012).

Na imagem a seguir (Figura 4), é apresentado um osso com a presença da deformação anatômica ocasionada pela DOP.

Figura 4: "Vista lateral de um fêmur humano pagético, sexo e idade desconhecidos. O osso foi obtido da Coleção Patológico-Anatômica da The Fools Tower, Museu de História Natural, Viena, Áustria." Fonte: (OLIVEIRA; ESLAVA, 2012)

De modo geral, as manifestações características geralmente estão ligadas às suas complicações, e em se tratando de uma doença assintomática, não é possível dar diagnósticos clínicos antes de quatro a nove anos (LANGSTON et al, 2004; SALBY et al, 2002). A principal manifestação da doença é a dor óssea, que está diretamente relacionada à atividade da condição, por outro lado, a dor musculoesquelética pode originar-se de complicações, tais como artrite degenerativa, fraturas, osteossarcoma e compressão nervosa, porém os sintomas podem variar de acordo com a extensão e atividade da doença (BONE, 2006).

2.4 Complicações da doença

O crescimento excessivo dos ossos nessa doença pode levar a diversas complicações, dentre elas o crânio é frequentemente afetado, resultando em deformidades significativas. Isso pode levar a problemas estéticos graves, juntamente com dores de cabeça debilitantes, paralisia de nervos cranianos, resultando em paralisia facial, neuralgia trigeminal e perda auditiva neurossensorial, a hidrocefalia também pode ocorrer, possivelmente requerendo intervenção cirúrgica. O envolvimento das vértebras pode comprimir raízes nervosas e reduzir o fluxo sanguíneo, levando a quadriparesia e paraparesia, dependendo do nível afetado, alguns autores sugerem que a hiperfluxo sanguíneo nas vértebras pode levar a um fenômeno de "roubo vascular" e à privação de circulação sanguínea em outras áreas, como resultado, essas complicações frequentemente respondem à terapia medicamentosa antipagética (MCCLOSKEY, 2002).

Nas articulações próximas ao osso afetado, podem desenvolver-se complicações, incluindo a compressão dos vasos sanguíneos, o que aumenta o fluxo sanguíneo e pode levar a problemas como insuficiência cardíaca. Em casos mais graves existe chance de ocorrer o desenvolvimento de tumores ósseos que evoluem para câncer, como o osteossarcoma. Essas complicações ortopédicas relacionam-se frequentemente a ossos que suportam peso, isso pode levar a problemas no ombro, arqueamento dos ossos da perna e aumento da incidência de doenças degenerativas nos joelhos e quadris. Muitas vezes, a colocação de próteses nos quadris e joelhos é necessária (STEVENS; LOWE 2002; LEWALLEN, 1999; LUDKOWSKI et. al, 1990).

Além disso, em certos casos, o nível de cálcio no sangue aumenta, o que pode resultar em hipertensão arterial, lesão renal aguda, fraqueza muscular, constipação e formação de cálculos no trato urinário (STEVENS; LOWE 2002).

2.5 Diagnóstico

Na maioria dos casos é diagnosticado acidentalmente durante a realização de exames por outros motivos, porém, se um médico suspeitar da condição, o diagnóstico é baseado em exames físicos e sintomas, pode ser confirmado por achados radiográficos característicos que revelam as deformações ósseas da doença e pela cintilografia nuclear do osso, esse é o exame mais sensível e útil para identificar quais ossos foram afetados. Além disso, exames

laboratoriais podem indicar níveis elevados de fosfatase alcalina, uma enzima envolvida na formação das células ósseas (KUMAR, 2004).

Na imagem a seguir (Figura 2), é apresentado uma imagem de uma tomografia de um osso evidenciando a alteração ocasionada pela DOP.

Figura 2: "Tomografia evidenciando o aumento do osso do calcâneo direito." Fonte: (KUMAR, MEDEIROS 2004).

2.6 Tratamento

O tratamento da DOP é personalizado de acordo com os sintomas e complicações do paciente e, normalmente, inclui o uso de analgésicos e anti-inflamatórios para aliviar a dor óssea. Em casos de deformações nas pernas, dispositivos ortopédicos como elevadores de calcanhar e sapatos ortopédicos podem ser recomendados, a cirurgia pode ser indicada quando há compressão ou osteoartrite articular (STEVENS; LOWE 2002).

Ensaios randomizados indicam que o tratamento medicamentoso pode aliviar a dor óssea, reduzir marcadores bioquímicos de remodelação óssea, restaurar a histologia e melhorar padrões radiológicos. No entanto, para a maioria dos autores, a redução da dor óssea é a única base clínica evidente para o tratamento anti-reabsortivo, a incerteza está relacionada ao efeito deste tratamento na redução de complicações e a dor óssea poderia ser gerenciada com analgésicos simples, além disso, há evidências sugerindo que essa terapia pode estabilizar a perda auditiva e melhorar complicações neurológicas (MCCLOSKEY, 2002).

As indicações para o tratamento farmacológico incluem: aliviar sintomas associados à doença metabolicamente ativa, como dor óssea em locais afetados, incluindo dores de cabeça,

dores nos membros, dores radiculares ou articulares; realizar tratamento antes de cirurgia em locais afetados pela doença para prevenir sangramento excessivo; tratar a hipercalcemia quando relacionada à atividade da doença, especialmente em pacientes imobilizados, excluindo hiperparatireoidismo ou hipercalcemia maligna; prevenir a progressão da doença e reduzir complicações futuras em pacientes com a enfermidade ativa em locais do esqueleto, onde a progressão é provável, como crânio, articulações que suportam peso, coluna e ossos adjacentes a grandes articulações, como quadris e joelhos, mesmo na ausência de sintomas atuais (SIRIS et al. 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir através desta revisão que a compreensão das particularidades do tecido ósseo normal é fundamental para identificar as alterações presentes na Doença de Paget, bem como o conhecimento das características histológicas do tecido ósseo e dos mecanismos moleculares subjacentes, que sugestiona valiosas informações sobre a patogênese da doença. Além disso, as implicações genéticas da DOP destacam a complexa relação entre fatores genéticos e ambientais na suscetibilidade da doença, evidenciando a importância da pesquisa molecular e genética na compreensão dessa condição, assim também pode-se melhorar o diagnóstico, tratamento e prevenção, contribuindo para uma abordagem mais eficaz no cuidado dos pacientes afetados por essa condição complexa.

REFERÊNCIAS

ABRAHAMSOHN, P. **Histologia.** 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

ALBAGHA, O. M. et al. Consórcio de Determinantes Genéticos da Doença de Paget (GDPD) A associação de todo o genoma identifica três novos loci de suscetibilidade para a doença óssea de Paget. **Nat Genet***,* 2011.

ANDIA, D. C. et al. Bone tissue: morphological and histophysiological aspects. **Revista de Odontologia da UNESP**, 2006.

ANDRADE, et al. Acompanhamento laboratorial e por imagem do paciente com Doença de Paget Óssea. **Research, Society and Development**, 2023.

BALOUL, S. **Osteoclastogenesis and osteogenesis during tooth movement**. Frontiers of Oral Biology, v. 18, 75-9, 2016.

BANDEIRA F. et al. Characteristics of Paget's disease of bone in the City of Recife, **Brazil. Rheumatol Int**. 2010.

BARBOSA, A. P. **Impacto do tabagismo na composição da matriz extracelular óssea: modelo de fratura de tíbia em camundongos**, 2019.

BONE, H. G. Nonmalignant complications of Paget's disease. **J Bone Miner Res**, 2006.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Paget [Review of Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Paget. **Ministério da Saúde**, 2020.

CANTOR, F. R. et al. Doença óssea de Paget: uma diretriz de prática clínica da sociedade endócrina. **J Clin Endocrinol Metab**, 2014.

CANTOR, F. R. Atualização sobre a etiologia viral da doença óssea de Paget. **J Bone Miner Res**, 1999.

GENNARI, L. et al. Doença óssea de Paget. Dis. de Paget. Osso. **Calcif. Tecido Int**, 2019

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: **Guanabara Koogan**, 2017.

KANIS, J. A. Fisiopatologia e tratamento da doença óssea de Paget. 1. Londres: **Martin Dunitz**; 1992.

KRAVETS, I. Doença óssea de Paget: diagnóstico e tratamento. **The American Journal of Medicine** , 2018.

KUMAR, V. et al. **Patologia - Bases Patológicas Das Doenças.** 7º. Edição, Elservier, 2004.

LANGSTON A. L.; RALSTON S. H. Management of Paget's disease of bone. **Rheumatology** (Oxford), 2004.

LEWALLEN, D. G. Hip arthroplasty in patients with Paget's disease. **Clin Orthop Relat Res.** 1999.

LUDKOWSKI, P.; WILSON-MACDONALD, J. Total arthroplasty in Paget's disease of the hip. A clinical review and review of the literature. **Clin Orthop Relat Res**, 1990.

MAKARAM, N. S.; RALSTON, SH. Determinantes genéticos da doença óssea de Paget . Curr. Osteóporos. Rep, 2021.

MCCLOSKEY, E. V. Neurological complications of Paget's disease. **Clin Rev Bone Miner Metab**. 2002.

MEUNIER, P. J. et al Histomorfometria óssea na doença de Paget. Análise quantitativa e dinâmica do tecido ósseo pagético e não pagético. **Artrite Rheum**. 1980.

MIRONÓN-CANELO, J. A. et al. Estudo epidemiológico da doença óssea de Paget numa zona da província de Salamanca (Espanha) **Eur J Epidemiol**. 1997.

MUNDY, G. R. Remodelação óssea e seus distúrbios. **Boca Raton:** CRC Press; 1999.

NUMAN M. S. et al. Impacto dos poluentes atmosféricos no estresse oxidativo em doenças comuns do envelhecimento mediadas pela autofagia. **Int J Environ Res Saúde Pública.** 2015.

OLIVEIRA, L.; ESLAVA, A. T. Tratamento da doença óssea de Paget**. Clínica Reumatol**, 2012.

PAWLINA, W.; ROSS, M. H. **Histologia:** texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

POOR, G. et al. Epidemiologia da doença de Paget na Europa: a prevalência está a diminuir. **J Bone Miner Res.** 2006.

RALSTON, H. et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. **Journal of bone and mineral research,** 2019.

RALSTON, S. H.; LANGSTON, A. L; REID, I. R. "Patogênese e tratamento da doença óssea de Paget ". **Lanceta,** 2008.

RALSTON, S. H.; LAYFIELD, R. Patogênese da doença óssea de Paget. **Calcif Tecido Int**. 2012.

ROODMAN, G. D.; WINDLE, J. J. Doença óssea de Paget**. J. Clin. Investir**, 2005.

SEITZ, S. et al. Doença óssea de Paget: análise histológica de 754 pacientes. **J Bone Miner Res**. 2009.

SELBY, P. L. et al. Bone and Tooth Society of Great Britain; National Association for the Relief of Paget's Disease. **Guidelines on the management of Paget's disease of bone. Bone.** 2002.

SIRIS, E. S. et al. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. **J Bone Miner Res.** 2006.

STEVENS, A.; LOWE, J. **Patologia**, 2º Edição, Manole, 2002.

TUCK S.P. et al. Adult Paget's disease of bone: a review. **Rheumatology** (Oxford). 56(12):2050–9, 2017.

VALLET, M.; RALSTON, S. H. Biologia e tratamento da doença óssea de Paget. J. **Célula. Bioquímica**. 2016.