

Doença de Paget do Complexo Crânio - Maxilo - Facial: Revisão Crítica da Literatura

Paget's Disease of the Craniomaxillofacial Complex: a Critical Literature Review

Recebido em 10/07/2007
Aprovado em 19/09/2007

Carlos Umberto Pereira ^I
Hesmoney Ramos de Santa Rosa ^{II}
José Carlos Pereira ^{III}
Edvaldo Dória Anjos ^{III}
Ricardo Wathson Feitosa de Carvalho ^{IV}

RESUMO

As lesões fibro-ósseas fazem parte de um grupo heterogêneo composto por lesões de desenvolvimento, processos displásicos e reativos bem como neoplasias. A doença de Paget é uma alteração esquelético idiopática crônica que consiste na alteração da atividade osteoclástica de um ou mais grupos de ossos, que desencadeia uma formação óssea desordenada, gerando a hipertrofia óssea, sendo mais freqüente nos ossos do crânio e coluna vertebral. Possui maior prevalência em indivíduos da terceira idade, de etiologia ainda desconhecida, sendo descoberta incidentalmente, por exames radiológicos, devido ao aumento da taxa de hidroxiprolina na urina ou o achado de níveis séricos de fosfatase alcalina elevados. O espectro clínico da doença de Paget é muito variável, dependendo dos locais acometidos, do grau das deformidades e da intensidade da atividade metabólica. Pacientes com dor ou deformidades ósseas devem ser investigados quanto à possibilidade de doença de Paget devido a sua pouca especificidade. Neste trabalho, os autores produziram a revista de literatura, enfocando os aspectos clínicos, imaginológicos, laboratoriais, histopatológicos e tratamento da doença de Paget, enfatizando a divulgação desta afecção que, rotineiramente, se apresenta com sinais subclínicos.

Descritores: Doença Óssea de Paget; Osteíte Deformante; Crânio; Ossos Faciais; Reabsorção Óssea.

ABSTRACT

The fibro-osseous lesions are part of a heterogenous group of developing lesions, dysplastic, reactive processes, and neoplasms. Paget's disease is an idiopathic skeletal chronic modification that consists of an alteration in the osteoclastic activity of one or more groups of bones that causes a disordered bone formation, initiating hypertrophy of the bone, and is most frequently found in cranial bones and the vertebral column. It has a higher prevalence in the elderly and its etiology is unknown. It is often discovered by chance in routine radiographic examinations, by the increase in the hydroxiprolin rate i in the urine or high levels of alkaline phosphatase in the blood. The clinical expression of Paget's disease is very variable, depending on the parts affected, the seriousness of the deformity and the intensity of the metabolic activity. Patients with pain or osseous deformities have to be investigated as to the possibility of having Paget's disease because of the low specificity. In this paper, the authors make a literature review, focusing on the clinical aspects, radiographic

I. Médico. PhD. Professor Adjunto da Disciplina de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – UFS – Aracaju/SE.

II. Médico. MSc. Professor da Disciplina de Neuroanatomia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Tiradentes – UNIT – Aracaju/SE.

III. Cirurgião-Dentista. MSc. Prof. da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia da Universidade Tiradentes – UNIT – Aracaju/SE.

IV. Cirurgião-Dentista graduado pela Universidade Tiradentes – UNIT - Aracaju/SE.

examinations, laboratory dosages, histologic features and treatment, and emphasize specific aspects of the disease frequently present subclinical signs.

Descriptors: Paget's Bone Disease; Osteitis Deformans; Skull; Facial Bones; Bone Resorption.

INTRODUÇÃO

A doença de Paget (DP) é uma enfermidade esquelética idiopática, que pode ser caracterizada como "loucura metabólica da matriz óssea" e consiste em regiões de absorção osteoclástica de um ou mais grupos de ossos nelas desencadeando uma formação óssea reativa desordenada¹.

Durante o decorrer do curso patológico, o efeito global inicial é a mobilização óssea; no entanto, com o passar do tempo, a reabsorção torna-se mais lenta sendo equilibrada pela formação de osso, que se mostra inteiramente desordenada e estruturalmente inadequada². Dessa forma, acaba por atingir um estágio esclerótico quiescente ou inativo, que pode acometer diversas partes da estrutura óssea, sendo mais freqüente no esqueleto axial³.

A DP apresenta evolução progressiva, crônica e com pico de prevalência após a quarta década de vida^{4,5}. Estudos estimam sua prevalência em aproximadamente 3% dos indivíduos com mais de 55 anos^{1,6}, aumentando significativamente com a idade^{1,5}.

A forma sintomática deste distúrbio se constitui em algo bastante incomum na prática clínica⁴, caracterizando-se por manifestações bastante variáveis, conforme a extensão da doença, os ossos específicos afetados e o surgimento de complicações. As manifestações mais habituais dessa patologia são: dor conseqüente a microfraturas, compressão de nervos ao passar por forames ósseos, perda de audição e a osteoartrite secundária^{2,7}.

A DP pode ser diagnosticada através da história clínica desse distúrbio, associada às informações obtidas através da análise de exames laboratoriais e imaginológicos, como dosagem sérica de fosfatase alcalina, radiografias e cintilografia óssea², procedimentos prudentes nesses tipos de casos, em que as queixas inespecíficas dificultam o diagnóstico.

Neste trabalho, os autores produziram a revista de literatura, enfocando os aspectos clínicos, imaginológicos, laboratoriais, histopatológicos e o tratamento da DP.

REVISÃO DA LITERATURA

A DP ou osteíte deformante³ é uma condição médica conhecida desde o século passado, sendo primeiramente descrita por Sir James Paget em 1877⁸. Trata-se de um distúrbio localizado do processo de remodelação óssea, que se inicia por aumento acentuado da reabsorção mediada pelos osteoclastos. Esta alteração na atividade osteoclástica conduz a um evidente aumento da reabsorção óssea, com subseqüente aumento da formação, resultando num tecido ósseo extremamente desorganizado nos locais afetados^{3,4,7,9,10}. É a segunda causa mais freqüente de distúrbios osteo-metabólicos depois da osteoporose^{3,11}. A etiologia da DP é incerta^{1,2,3,4,12,13,14}, porém fatores genéticos^{1,2,3,4,11,12}, ambientais^{1,4} e virais^{2,3,12} podem ser agentes contribuintes.

Uma variação geográfica na prevalência da DP tem sido notoriamente relatada na literatura (Tabela 1), sendo mais freqüente na Europa e de rara ocorrência na Ásia e África. No Brasil, afeta, predominantemente, pessoas de ascendência européia, sendo a maioria dos casos notificados na cidade do Recife-PE, fato esse justificado pela peculiar mistura colonizadora européia, remota ao Estado Holandês no Recife, durante o século XVII⁴.

Tabela 01. Variação geográfica da doença de Paget

Autor	Local do Estudo (País e/ou Continente)	Estudo	
		Prevalência (%)	Outros* (n)
Abelson ² , 2008	América do Norte e Europa Ocidental	2-7%	
Josse et al. ¹ , 2007	Europa (caucasianos)	3%	
Saroux et al. ¹⁵ , 2007	França		387
Gennari et al. ¹¹ , 2006	Itália	0,7 – 2,4%	
Cooper et al. ⁹ , 2006	Grã-Bretanha	1,6 – 2,5%	
Griz et al. ⁴ , 2006	Brasil		103
Joshi et al. ¹⁶ , 2006	Índia		17
Bhadada et al. ¹⁷ , 2006	Índia		21
Poór et al. ¹⁸ , 2006	Europa	0,3%	
Takata et al. ¹⁰ , 2006	Japão	0,15 – 0,41/100.000	
Rojas-Villarraga et al. ¹³ , 2006	Colômbia		14
Hashimoto et al. ¹⁹ , 2006	Japão	2,8/1.000.000	
Wang et al. ²⁰ , 2005	China		1
Merlotti et al. ¹⁴ , 2005	Itália		147
Eekhoff et al. ⁶ , 2004	Holanda	3,6%	
Cundy et al. ²¹ , 2004	Nova Zelândia	1487	1487
González et al. ²² , 2003	Chile		15
López-Abente et al. ²³ , 2003	Espanha		231
van Staa et al. ²⁴ , 2002	Inglaterra	0,3%	
Altman et al. ²⁵ , 2000	EUA	0,71%	
Cooper et al. ²⁶ , 1999	Grã-Bretanha	2%	
Magen et al. ²⁷ , 1994	Israel	1%	
Ziegler et al. ²⁸ , 1985	Alemanha	2,9%	

A alteração na taxa de remodelação do esqueleto leva a modificações caracterizadas pela formação de osso não lamelar, que se apresentam com aumentos de volume^{3,12}, com menor compactação e maior vascularização^{4,7}, fatores que contribuem para maior susceptibilidade a fraturas patológicas^{2,16}, disfunções articulares sintomáticas^{15,17} e ocorrência de deformidades^{2,4,7}.

Os sítios ósseos acometidos são assimétricos, e os locais de comprometimento mais freqüentes incluem ossos do crânio e da coluna (61,9%), seguidos da pelve (38,1%) e fêmur (33,3%), tibia (9%) e ulna (9%)¹⁷.

De acordo com o número de segmentos ósseos acometidos, a DP pode ser classificada em monostótica, quando um único segmento ósseo é afetado ou poliostótica, quando dois ou mais ossos estão envolvidos^{13,29}; assim, dependendo da localização, extensão e atividade metabólica, o envolvimento ósseo pode não causar sintomatologia evidente. O envolvimento poliostótico está comumente presente no momento do diagnóstico³⁰.

A DP atinge tanto homens como mulheres, sendo predominante no gênero masculino^{11,16}, acometendo, principalmente, pacientes com faixa etária

avançada, sendo raramente encontrada em pacientes com menos de 40 anos³¹.

Seu diagnóstico ocorre quase sempre após os 40 anos de idade e, na maioria dos casos, é assintomática^{4,5,31}, sendo descoberta incidentalmente, por exames radiológicos, devido ao aumento da taxa de hidroxiprolina na urina ou o achado de níveis séricos de fosfatase alcalina elevados¹.

O espectro clínico da doença de Paget é muito variável, dependendo dos locais acometidos, do grau das deformidades e da intensidade da atividade metabólica⁷.

Quando ocorre o envolvimento da estrutura óssea craniana como resultado das alterações pagéticas, é comum se obterem como achados clínicos o achatamento da base do crânio com comprometimento neural, invaginação basilar, estreitamento do forame magno, além do perigo inerente de compressão bulbar.

Em cerca de 30% desses tipos de casos, há sintomatologia típica do envolvimento dos nervos cranianos, incluindo, perda auditiva e vertigem (VIII), espasmos hemifaciais (VII) e neuralgia do trigêmeo (V)³².

O envolvimento dos maxilares está presente em, aproximadamente, 17% dos casos diagnosti-

cados. Quando acomete o terço médio da face, ocasiona alargamento facial, podendo gerar deformidades faciais semelhantes à face de um leão (*leontíase óssea*). Intra-oralmente, o rebordo alveolar tende a manter sua assimetria, porém alargado, prejudicando a confecção de aparelho protético, dificultando a oclusão dentária^{17,31}.

As manifestações mais habituais dessa patologia nos estágios iniciais são dores conseqüentes a microfraturas, caracterizando-se por cefaléias, lombalgias e dores nas extremidades ósseas. Em estágios mais avançados, aparecem múltiplas complicações em forma de fraturas patológicas, insuficiência cardíaca de alto débito em função da hipervascularização e nefrolitíase^{4,9,32}. As manifestações neurológicas são secundárias, na maioria dos casos, à compressão de nervos subjacentes aos ossos e à osteoartrite secundária⁴. É freqüente que o início da sintomatologia se dê na coluna vertebral, na qual as vértebras lesadas podem pinçar os nervos da medula espinhal, causando insensibilidade, formigamento, fraqueza, ou até, paralisia de membros inferiores³², com conseqüências drásticas à qualidade de vida^{7,15}. Porém a mais grave complicação da DP é a possibilidade de transformação sarcomatosa, sendo uma situação rara, porém com uma sobrevida estimada não mais que 5 anos^{10,24,33}.

A alteração na taxa de remodelação do crânio leva a modificações que, durante o estágio osteolítico inicial, em que a grande reabsorção óssea predomina, resultando em imagens líticas circunscritas à radiografia^{4,34}. À medida que a doença evolui, as áreas de radiolucência são substituídas pela imagem de esclerose óssea (flocos de algodão), surgindo aumento ou expansão do osso e espessamento da cortical^{3,12,31}. Laboratorialmente, os níveis plasmáticos de fosfatase alcalina estão elevados^{1,16,22,31}, porém os níveis de cálcio e fósforo usualmente estão normais. Histologicamente, a doença de Paget é caracterizada pela alternância de reabsorção descontrolada e neoformação óssea.

As características clínicas e radiográficas, combinadas aos exames laboratoriais geralmente são suficientes para se chegar ao diagnóstico correto^{1,10}, devendo-se solicitar cintilografia óssea, para determinar a extensão da doença^{6,31}.

O tratamento da DP visa reduzir a remodelação óssea¹², e os bisfosfonados têm sido as drogas mais utilizadas para este fim^{1,2,4,7,15}, pois são potentes inibidores da proliferação e da atividade dos osteoclastos, além de induzirem à apoptose dos osteoclastos³⁵.

DISCUSSÃO

Embora a exata etiologia permaneça até hoje mal esclarecida⁴, há um significativo componente genético, pois até 40% dos pacientes apresentam antecedentes familiares, sugerindo um padrão de herança autossômico dominante³⁴. Havendo evidências de associação da suscetibilidade genética com o cromossomo 18q, mais especificamente com a região polimórfica D18S42³⁶, porém outros *loci* podem estar envolvidos, uma vez que a doença parece geneticamente heterogênea³⁷.

Outros estudos a relacionam com uma infecção viral nos primeiros anos de vida^{2,3,12}, em razão da presença de inclusões nucleares e citoplasmáticas que se assemelham a cápsulas virais, exclusivamente nos osteoclastos pagéticos modificados nos quais parece residir a lesão primária dos locais afetados³⁸.

Associam-se ainda a DP ao sistema HLA (*human leukocyte antigen*)³⁹, embora os dados ainda sejam inconclusivos.

Em função da pouca especificidade, pacientes com dor ou deformidades ósseas devem ser investigados quanto à possibilidade de DP. Porém não é rara a existência de doença subclínica, e um número aumentado de casos tem sido observado na população³¹.

As características clínicas e radiográficas da DP do crânio não apresentam dificuldades no diagnóstico diferencial. No entanto, em alguns casos em que as imagens radiológicas não são típicas, princi-

palmente no período esclerótico, deve-se considerar a possibilidade de doença metastática óssea ou osteomalácia, podendo, então, a biópsia óssea realizar fazer o diagnóstico final³⁸. Takata et al.¹⁰ relatam que, por ser rara a ocorrência da DP no Japão, a biópsia óssea é freqüentemente utilizada para excluir metástases ósseas.

Histologicamente, o osso na DP caracteriza-se pelo aspecto em mosaico, que reflete a associação da dinâmica osteólise e osteogênese. Nos estágios de reabsorção ativa, osteoclásticos circundam as trabéculas ósseas. Simultaneamente, observa-se atividade osteoblástica com formação de anéis osteóides ao redor das trabéculas ósseas. Em permeio às áreas osteoclásticas e osteoblásticas, pode-se observar a presença de linhas basofílicas reversas, demonstrando aparência de quebra-cabeças ou mosaico³¹.

É descrito que os ossos maxilares apresentam mais linhas de reversão do que outros ossos do esqueleto acometidos pela doença⁴⁰.

O cálcio sérico é normal na doença de Paget⁴, mas pode elevar-se em duas condições: se o paciente com doença ativa e extensa for imobilizado ou se houver a concomitância de um hiperparatiroidismo primário^{4,35}.

O aumento da atividade osteoblástica é refletido nos níveis elevados da fosfatase alcalina total sérica ou de sua isoenzima óssea^{1,16,22}. O grau de elevação destes marcadores pode indicar a extensão da doença (monostótica ou poliestótica, envolvimento ou não do crânio) ou a severidade do acometimento ósseo⁴. Valores de fosfatase alcalina dez vezes acima do normal indicam comprometimento do crânio ou doença poliestótica extensa, enquanto que valores inferiores a três vezes o limite superior podem indicar comprometimento monostótico ou a forma esclerótica da doença.

A doença assintomática geralmente é descoberta em radiografias realizadas por razões não relacionadas ou por uma elevação não esperada dos níveis séricos de fosfatase alcalina^{4,31}.

A DP pode ser dividida em: (1) estágio osteolítico

inicial, seguido de (2) um osteolítico-osteoblástico, que evolui para (3) um estágio osteoesclerótico apagado e quiescente⁴¹. A alteração na taxa de remodelação dos ossos leva a modificações arquiteturais durante estágio osteolítico inicial, no qual a grande reabsorção óssea predomina. Após esta fase, em razão do processo de acoplamento entre formação e reabsorção, observa-se intenso recrutamento de osteoblastos e neoformação óssea. O tecido ósseo formado é desorganizado, o colágeno é depositado de forma não linear (woven bone), ocorre infiltração medular por tecido conectivo fibroso e aumento da vascularização. A mineralização óssea está preservada, e a marcação com tetraciclina mostra-se exuberante, tornando-se difícil a distinção das faces internas e externa do crânio. Com a evolução do processo, a hiper celularidade pode diminuir, e o osso craniano tende a se tornar esclerótico. Todas estas fases da DP podem ser vistas em diferentes sítios ósseos afetados de um mesmo paciente^{32,41}.

O envolvimento da abóboda craniana na DP é mais comum que acometimentos relativos à base do crânio, aos ossos petrosos e às paredes dos seios paranasais, porém estes apresentam uma sintomatologia clínica muito mais evidente do comprometimento neural, como invaginação basilar que se dá, principalmente, devido ao estreitamento das margens do forame magno no interior do crânio e ao excessivo crescimento desses ossos⁴². Nessa situação, é comum que ocorra também o achatamento da base do crânio com comprometimento neural, além de perigo inerente de compressão de tronco encefálico, interrompendo a circulação do líquido céfalo-raquidiano, desenvolvendo uma hidrocefalia triventricular, além de incontinência urinária e distúrbios de comportamento. Porém, casos desse tipo se apresentam com extrema raridade. Outras manifestações neurológicas são: perda visual, debilidade, vertigem, disфонia e atrofia lingual, espasmos hemifaciais e neuralgia do trigêmeo causados por compressão das diferentes raízes nervosas cranianas^{17,42}. Na DP, pode-se, ainda,

perceber uma perda auditiva transitória que pode ser resultado do envolvimento do nervo auditivo no ouvido interno ou alteração estrutural dos ossículos, principalmente, o estribo no ouvido médio, sendo que, em estudos audimétricos modernos, tem-se demonstrado que esta perda é multifatorial com envolvimento das duas estruturas^{14,17,24,43}.

Obstrução nasal, hipertrofia dos cornetos, obstrução sinusal e desvio do septo podem ocorrer devido ao envolvimento da maxila. Quando a mandíbula é acometida, a cintilografia óssea revela uma acentuada captação do contranste por todo segmento mandibular, característica denominada de "Barba negra" ou Sinal de Lincoln³¹.

As alterações patológicas nos ossos maxilares levam a complicações distintas, como, por exemplo, a diminuição da vascularização em fases tardias da doença. Há um alto risco de desenvolvimento de infecções a partir de traumatismos, levando a um quadro de osteomielite sobreposto à condição primária. O alto grau de remodelação óssea pode desencadear sintomatologia dolorosa, além de prejudicar a adaptação de próteses dentárias⁴⁴, sendo essas as queixas mais importantes, que fazem parte dos achados mais freqüentes no paciente sintomático com doença de Paget nos maxilares^{44,36}.

Segundo Sofaer⁴⁵, mesmo pacientes com DP em outros ossos que não os maxilares podem apresentar complicações como hemorragia pós-extrações dentárias e alveolites, alertando para o acompanhamento multidisciplinar. No caso de cirurgia eletiva, indica-se infusão intravenosa de um bisfosfonato, como o pamidronato ou ácido zoledrônico, a fim de diminuir a hipervascularização, reduzindo, assim, o sangramento durante o procedimento cirúrgico⁴.

Os exames de imagem recomendados são a cintilografia óssea e a radiografia. A cintilografia localiza o traçador (MDP-Tc 99) nas áreas que possuem maior fluxo sanguíneo e maior taxa de formação óssea; apesar de pouco específica, a cintilografia possibilita, além do diagnóstico, avaliar a extensão com-

pleta da doença, sendo o método mais sensível para identificar a atividade da doença^{1,16,22}. Entretanto, o exame pode ser positivo em áreas afetadas por processos osteodegenerativos ou mesmo metastáticos. Deste modo, realizar radiografias simples das regiões indicadas pela cintilografia é o procedimento com maior especificidade, para diagnosticar a doença. Os achados característicos incluem o aumento do volume ósseo, espessamento da cortical, trabeculado grosseiro, lesões líticas e escleróticas características. As radiografias também fornecem informações sobre as articulações adjacentes aos sítios ósseos acometidos, indicam o predomínio de lesões líticas ou escleróticas e demonstram a presença de deformidades ou fraturas^{34,46}.

O tratamento da DP está indicado tanto para os casos sintomáticos como para os assintomáticos com DP ativa, evitando o surgimento de complicações de importância clínica¹. Uma vez feito o diagnóstico de DP, deve-se avaliar se os sintomas do paciente e selecionar a melhor opção terapêutica capaz de controlar os sintomas e evitar a presença de complicações associadas à doença^{4,12}, sendo as drogas antiabsortivas a base do tratamento².

Em 2002, orientações para o tratamento da DP foram desenvolvidas na Grã-Bretanha, ganhando aceitação mundial¹, recomendando o uso de bisfosfonados na gestão da DP.

Os bisfosfonados são análogos do pirofosfato, que diminuem a reabsorção óssea através da redução da atividade dos osteoclastos e agem diminuindo o número de osteoclastos por indução de apoptose. São drogas que apresentam diferenças em termos de eficácia e que têm como característica comum a pouca absorção pelo trato gastrointestinal². A primeira droga a ser utilizada no tratamento da DP foi o etidronato⁴, tendo mostrado eficácia superior ao placebo no tratamento da DP. As drogas mais novas: alendronato¹⁶, pamidronato² e risedronato^{2,10}, foram avaliadas em ensaios clínicos randomizados que demonstraram eficácia superior a placebo ou

etidronato no controle da dor e redução de marcadores de metabolismo ósseo⁴⁷.

O ácido zoledrônico, também conhecido como zoledronate⁴, é a última droga da família dos bisfosfonados disponível no mercado⁷, sendo mais potente que as antecessoras, com ação mais rápida, eficaz e duradora, sendo a droga de primeira escolha⁴. Outra vantagem do ácido zoledrônico é sua posologia, sendo administrado por infusão intravenosa única².

Quando avaliados por 6 meses, após uma única infusão de 5mg de ácido zoledrônico, durante 15 minutos, Abelson et al.² observaram que 96% dos pacientes obtiveram resposta terapêutica adequada, em comparação com 74% dos tratados com risedronato 30mg por 60 dias.

Sua eficácia deve ser confirmada pela redução ou normalização dos marcadores bioquímicos da reabsorção óssea (piridinolinas totais e livres, C e N-telopeptídeos do colágeno tipo I, medidos na urina) e marcadores da formação (fosfatase alcalina total e/ou ósteo-específica no soro). A fosfatase alcalina total é método rotineiro e bastante econômico de seguimento desses pacientes, pois se mostra significativamente elevada, mesmo na doença monostótica e pouco extensa¹⁰.

No entanto, a administração de calcitonina possibilita o controle da dor, redução dos marcadores do metabolismo ósseo e melhora das lesões líticas. Os principais tipos são: a calcitonina do salmão e a humana. Embora não haja estudos controlados comparando a calcitonina aos bisfosfonados, seu uso está praticamente restrito àqueles pacientes que não toleram os bisfosfonados^{46,48}, sendo considerada a segunda opção no tratamento da DP, por ser mais caro, menos eficaz e provocar mais efeitos colaterais que os bisfosfonados⁴. Casos raros de osteonecrose de mandíbula e maxila têm sido notificados⁴. Paracetamol e antiinflamatórios não esteróides podem ser associados às drogas antiabsortivas para o tratamento da dor.

Procedimentos cirúrgicos estão indicados para o tratamento de fraturas, deformidades ósseas e correção de compressão nervosa³⁴.

Os estudos que fundamentam o tratamento da DP têm como desfechos principais o controle da dor e a redução dos níveis de marcadores do metabolismo ósseo^{46,48}. Não há evidência direta de que a redução dos níveis de marcadores do metabolismo esteja relacionada à redução de complicações futuras, como deformidades ósseas, fraturas e comprometimento neurológico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos de referência à DP sugerem variação geográfica, com redução da prevalência ao longo do tempo.

A queixa de dor ou deformidades ósseas devem ser investigadas quanto à possibilidade de DP, sendo essenciais exames radiográficos e marcadores bioquímicos séricos de fosfatase alcalina para confirmação do diagnóstico.

Os bisfosfonados são à base do tratamento da DP. O ácido zoledrônico é a mais nova droga desta família a ser lançada no mercado, mostrando bom potencial, ação rápida, eficaz e duradoura, com a vantagem de ser administrada em uma única dose, sendo considerada atualmente a droga de escolha no tratamento da DP.

REFERÊNCIAS

1. Josse RG, Hanley DA, Kendler D, Ste Marie LG, Adachi JD, Brown J. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone. *Clin Invest Med.* 2007;30(5):E210-23.
2. Abelson A. A review of Paget's disease of bone with a focus on the efficacy and safety of zoledronic acid 5 mg. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan 25.
3. Chaffins JA. Paget disease of bone. *Radiol Technol.* 2007;79(1):27-40.

4. Griz L, Caldas G, Bandeira C, Assunção V, Bandeira F. Paget's disease of bone. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):814-22.
5. Doyle T, Gunn J, Anderson G, Gill M, Cundy T. Paget's disease in New Zealand: evidence for declining prevalence. *Bone.* 2002;31(5):616-9.
6. Eekhoff ME, van der Klift M, Kroon HM, Cooper C, Hofman A, Pols HA, et al. Paget's disease of bone in The Netherlands: a population-based radiological and biochemical survey--the Rotterdam Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1650-4.
7. Devogelaer JP, Manicourt DH. Zoledronic acid for treatment of Paget's disease of bone. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(16):2863-9.
8. Mankin HJ, Hornicek FJ. Paget's sarcoma: a historical and outcome review. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;438:97-102.
9. Cooper C, Harvey NC, Dennison EM, van Staa TP. Update on the epidemiology of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:3-8.
10. Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, Yoshimura N, Yoh K, Ohno I, et al. Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(5):359-67.
11. Gennari L, Merlotti D, Martini G, Nuti R. Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:14-21.
12. Kurth AA. Therapy of Paget's disease. *Orthopade.* 2007;36(2):120-3.
13. Rojas-Villarraga A, Patarroyo PA, Contreras AS, Restrepo JF, Iglesias-Gamarra A. Paget disease of bone in Colombia and Latin America. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(2):57-60.
14. Merlotti D, Gennari L, Galli B, Martini G, Calabrò A, De Paola V, et al. Characteristics and familial aggregation of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res.* 2005;20(8):1356-64.
15. Saraux A, Brun-Strang C, Mimaud V, Vigneron AM, Lafuma A. Epidemiology, impact, management, and cost of Paget's disease of bone in France. *Joint Bone Spine.* 2007;74(1):90-5.
16. Joshi SR, Ambhore S, Butala N, Patwardhan M, Kulkarni M, Pai B, et al. Paget's disease from Western India. *J Assoc Physicians India.* 2006;54:535-8.
17. Bhadada S, Bhansali A, Unnikrishnan AG, Khadgawat R, Singh SK, Mithal A, et al. Does Paget's disease exist in India?: A series of 21 patients. *J Assoc Physicians India.* 2006;54:530-4.
18. Poór G, Donáth J, Fonet B, Cooper C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: the prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1545-9.
19. Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, Yoshimura N, Takata S, Zamma M, et al. Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(3):186-90.
20. Wang WC, Cheng YS, Chen CH, Lin YJ, Chen YK, Lin LM. Paget's disease of bone in a Chinese patient: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(6):727-33.
21. Cundy HR, Gamble G, Wattie D, Rutland M, Cundy T. Paget's disease of bone in New Zealand: continued decline in disease severity. *Calcif Tissue Int.* 2004;75(5):358-64.

22. González G, Brusco F, Arteaga L, Rodríguez J, Jacobelli S, Massardo L, et al. Paget disease of bone in Chile: report of 15 cases. *Rev Med Chil.* 2003;131(5):491-7.
23. López-Abente G, Morales-Piga A, Bachiller-Corral FJ, Illera-Martín O, Martín-Domenech R, Abraira V. Identification of possible areas of high prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5):635-8.
24. van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res.* 2002;17(3):465-71.
25. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res.* 2000;15(3):461-5.
26. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing?. *J Bone Miner Res.* 1999;14(2):192-7.
27. Magen H, Liel Y, Bearman JE, Lowenthal MN. Demographic aspects of Paget's disease of bone in the Negev of southern Israel. *Calcif Tissue Int.* 1994;55(5):353-5.
28. Ziegler R, Holz G, Rotzler B, Minne H. Paget's disease of bone in West Germany. Prevalence and distribution. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;(194):199-204.
29. Daroszewska A, Ralston SH. Genetics of Paget's disease of bone. *Clin Sci (Lond).* 2005;109(3):257-63.
30. Gumà M, Rotés D, Holgado S, Monfort J, Olivé A, Carbonell J, et al. Paget's disease of bone: study of 314 patients. *Med Clin (Barc).* 2002;119(14):537-40.
31. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JR. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 2 ed. Philadelphia: Saunders; 2002.
32. Krane SM. Enfermedad de Paget del hueso. In: Harrison, editor. *Principios de medicina interna.* 12 ed. McGraw-Hill: Interamericana; 1991. p. 2243-7.
33. Deyrup AT, Montag AG, Inwards CY, Xu Z, Swee RG, Krishnan Unni K. Sarcomas arising in Paget disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(6):942-6.
34. Leach RJ, Singer FR, Roodman GD. The genetics of Paget's disease of the bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):24-8.
35. Spina LDC, Carvalho FCR, Eksterman LF, Torres SR, Janini MER, Farias MLF. Doença de Paget com manifestação nos maxilares. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44(3):266-72.
36. Cody JD, Singer FR, Roodman GD, Otterund B, Lewis TB, Leppert M, et al. Genetic linkage of Paget disease of the bone to chromosome 18q. *Am J Hum Genet.* 1997;61(5):1117-22.
37. Haslam SI, Van Hul W, Morales Piga A, Balemans W, San Millan JL, Nakatsuka K, et al. Paget's disease of bone: evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity. *J Bone Miner Res.* 1998;13(6):911-7.
38. Helfrich MH, Hobson RP, Grabowski PS, Zurbruggen A, Cosby SL, Dickson GR, et al. A negative search for a paramyxoviral etiology of Paget's disease of bone: molecular, immunological, and ultrastructural studies in UK patients. *J Bone Miner Res.* 2000;15(12):2315-29.

39. Arias Paciencia M, Ochoa Sangrador C, Portero Sánchez JA, Fernández Clemente JJ, de Diego Gómez JM. Epidemiology of Paget's disease. Peculiarities in the province of Zamora. *Rev Clin Esp.* 1998;198(2):66-73.
40. Smith BJ, Eveson JW. Paget's disease of bone with particular reference to dentistry. *J Oral Pathol.* 1981;10(4):233-47.
41. Smith SE, Murphey MD, Motamedi K, Mulligan ME, Resnik CS, Gannon FH. From the archives of the AFIP. Radiologic spectrum of Paget disease of bone and its complications with pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2002;22(5):1191-216.
42. Adams R, Victor M. Disease of the spinal cord. In: Adams R, Victor M, editors. *Principles of neurology.* 5 ed. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 1078-116.
43. Ramsay HA, Linthicum FH. Cochlear histopathology in Paget's disease case. *Arn J Otolaryngol.* 1993;14(1):60-1.
44. Ankrom MA, Shapiro JR. Paget's disease of bone (Osteitis deformans). *J Am Geriatr Soc.* 1998;46(8):1025-33.
45. Soafer JA. Dental extractions in Paget's disease of bone. *Int J Oral Surg.* 1984;13(2):79-84.
46. Drake WM, Kendler DL, Brown JP. Consensus statement on the modern therapy of Paget's disease of bone from a Western Osteoporosis Alliance symposium. Biannual Foothills Meeting on Osteoporosis, Calgary, Alberta, Canada, September 9-10, 2000. *Clin Ther.* 2001;23(4):620-6.
47. Miller PD, Brown JP, Siris ES. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. Am J Med.* 1999;106(5):513-20.
48. Selby PL, Davie MW, Ralston SH. 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;31(3):366-73.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Carlos Umberto Pereira
Av. Augusto Maynard, 245/404 Bairro: São José
Aracaju – Sergipe - Brasil
CEP: 49015-380
E-mail: wathson@ig.com.br