FACSETE - FACULDADE DE SETE LAGOAS

ABO – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ODONTOLOGIA - SANTOS
ESPECIALIZAÇÃO EM IMPLANTODONTIA

Thayza Cró Alfaro Rodrigues

A INFLUÊNCIA DE DIETAS VEGANAS SOBRE A OSSEOINTEGRAÇÃO

SANTOS / SP
2025

Thayza Cró Alfaro Rodrigues

A INFLUÊNCIA DE DIETAS VEGANAS SOBRE A OSSEOINTEGRAÇÃO

Monografia apresentada à Facsete – Faculdade Sete Lagoas, como requisito para obtenção do Título de Especialista em Implantodontia sob orientação Prof. Dr.Alexandre de Lima Alves

SANTOS / SP

2025

2025, RODRIGUES, Thayza C.A.
A influência de dietas veganas sobre a osseointegração . Thayza Cro Alfaro Rodrigues, 2025

Número de fls. 61

Referências Bibliograficas p. 56

Monografia apresentada para conclusão de curso de Especialização em Implantodontia FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS, 2025

Orientador: Prof. Dr. Alexandre de Lima Alves

Palavras chave: Distúrbios na Osseointegração. Falha nos Implantes. Fatores de Risco. Implantodontia. Osseointegração. Veganismo. Fome oculta. Desnutrição. Osteoporose. Osteopenia.

Thayza Cró Alfaro Rodrigues

A INFLUÊNCIA DE DIETAS VEGANAS SOBRE A OSSEOINTEGRAÇÃO

Monografia apresentada à Facsete – Faculdade Sete Lagoas, como requisito para obtenção do Título de Especialista em Implantodontia pela FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS.

BANCA EXAMINADORA

Santos, 22 de fevereiro de 2025.

Prof. Dr. Alexandre de Lima Alves

Prof. Dr. Thiago Monteiro Barndo

Prof. Dr. Sérgio Firpo Musumeci

SANTOS / SP

2025

RESUMO

Há séculos dietas vegetarianas são praticadas por diversas razões. No século XIX, com o desenvolvimento social e tecnológico, avanço em pesquisas médicas, publicidade e a democratização da culinária mundial, o veganismo iniciou a sua expansão. O número de veganos no Brasil cresceu nos últimos anos. Em geral, os praticantes do veganismo seguem com rigor o novo estilo de vida e sempre buscam informações quanto à origem de suas roupas, sapatos, cosméticos, produtos de limpeza e o que mais convier. De fato, há inúmeros estudos que comprovam a eficiência da dieta vegana, visto que dados epidemiológicos demonstram os diversos benefícios à saúde ligados à restrição do consumo de carne. Porém, ao contrário do que é divulgado através das mídias sociais e até mesmo em portais oficiais, dietas veganas não são isentas de malefícios, tornando-se, inclusive, uma das causas da fome oculta. A natureza restritiva da dieta levanta preocupações sobre deficiências nutricionais que podem desencadear em quadros crônicos, como a osteoporose. Dietas desequilibradas são consideradas uma das principais causas de osteopenia; não obstante, entre os idosos as dietas vegetarianas são bem toleradas. Indivíduos com comprometimentos crônicos e/ou sistêmicos relevantes exigem, via reflexa, cuidados odontológicos e médicos especializados que podem influenciar na decisão dos diferentes tempos cirúrgicos. Portanto, pacientes com dietas restritivas, ou seja, veganas, também devem ser tratados como pacientes especiais. A neoformação óssea ao redor da superfície implantar depende diretamente de uma população ativa e equilibrada do binômio osteoblastos-osteoclastos. Qualquer ruptura desta simbiose celular pode alterar a quantidade e/ou qualidade do osso recém-formado. Destarte, o entendimento de quanto a alimentação vegana pode alterar o processo de cicatrização óssea é primordial. Entretanto, pouco se pesquisa acerca da influência de dietas restritivas, em especial a vegana, sobre os processos de reparação óssea, fator último este imprescindível à Implantodontia. Por certo, estudos são raros e divergentes quanto aos malefícios desta dieta; porém, apesar de poucos, existem evidências concretadas dos levantamentos até aqui encetados que apontam no sentido de que alterações metabólicas ósseas sérias podem comprometer o resultado do tratamento. A presente revisão bibliográfica tem por objetivo apresentar as consequências das dietas veganas sobre a saúde óssea e seu impacto sobre a osseointegração, diminuindo, desta forma, insucessos nos tratamentos e possíveis passivos jurídicos.

Palavras-chave: Distúrbios na Osseointegração. Falha nos Implantes. Fatores de Risco. Implantodontia. Osseointegração. Veganismo. Fome oculta. Desnutrição. Osteoporose. Osteopenia.

ABSTRACT

Vegetarian diets have been practiced for centuries for a variety of reasons. In the 19th century, with social and technological development, advances in medical research, advertising and the democratization of world cuisine, vegans began its expansion. The number of vegans in Brazil has grown in recent years. In general, those who practice veganism strictly follow the new lifestyle and always seek information regarding the origin of their clothes, shoes, cosmetics, cleaning products and whatever else suits them. In fact, there are numerous studies that prove the efficiency of the vegan diet, as epidemiological data demonstrate the various health benefits linked to restricting meat consumption. However, contrary to what is disseminated through social media and even on official portals, vegan diets are not without harm, becoming one of the causes of hidden hunger. The restrictive nature of the diet raises concerns about nutritional deficiencies that can trigger chronic conditions, such as osteoporosis. Unbalanced diets are considered one of the main causes of osteopenia; However, among the elderly, vegetarian diets are well tolerated. Individuals with relevant chronic and/or systemic impairments require reflexively, specialized dental and medical care that can influence the decision on different surgical times. Therefore, patients on restrictive diets, i.e. vegan, should also be treated as special patients. Bone neoformation around the implant surface directly depends on an active and balanced population of the osteoblast-osteoclast binomial. Any disruption of this cellular symbiosis can alter the quantity and/or quality of the newly formed bone. Therefore, understanding how much a vegan diet can alter the bone healing process is essential. However, little research has been done on the influence of restrictive diets, especially vegan diets, on bone repair processes, an essential factor in implant dentistry. Of course, studies are rare and divergent regarding the harm of this diet; however, although it is little, there is concrete evidence from the surveys undertaken so far that points to the idea that serious bone metabolic changes can compromise the results of the treatment. This literature review aims to present the consequences of vegan diets on bone health and their impact on osseointegration, thus reducing treatment failures and possible legal liabilities.

Keywords: Osseointegration Disorders. Implant failure. Risk Factors. Implantology. Osseointegration. Veganism. Hidden hunger. Malnutrition. Osteoporosis. Osteopenia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.Hemostasia do Cálcio.. 44

Figura 2. Deficiênica de Proteínas e Vitamina B12. 45

Figura 3. Deficiência de Vitamina D, Cálcio e Magnésio. 48

Figura 4. Tríade do Metabolismo Ósseo: Vitamina D, Calcitonina e Paratormônio 51

Figura 5. Efeito Hormonal sobre células ósseas. 52

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 9

2 PROPOSIÇÃO 11

3 REVISÃO DA LITERATURA.....12

3.1 Tecido Ósseo 12

3.2 Células especializadas do tecido ósseo.....13

3.3 Metabolismo ósseo 18

3.4 Calcitriol, PTH E Calcitonina: Tríade do metabolismo ósseo 19

3.5 Cicatrização óssea.....21

3.5.1 Reparo E Regeneração.....22

3.5.2 Osseointegração 24

3.6 Deficiências Nutricionais e fatores associados à alimentação vegana....29

4 DISCUSSÃO.....42

5 CONCLUSÃO 54

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 55

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento dos implantes osseointegráveis consagrou, em 1965, na Suécia, através de Per-Ingvar Brånemark, médico ortopedista que liderou os trabalhos junto a um grupo de pesquisadores da Universidade de Gotemburgo, após extensas pesquisas clínicas e laboratoriais, a efetividade e segurança de instalação e utilização clínica de implantes de titânio. (SILVA, 2010)

A partir disso, a osseointegração passou a ser a etapa mais importante para o êxito da reabilitação com implantes. O tecido ósseo, e todo seu metabolismo, é o foco na Implantodontia. Diante dos avanços tecnológicos, a incorporação de implantes dentários ao leito ósseo apresenta alto índice de sucesso, no entanto, apesar da previsibilidade otimista, falhas e perdas ocorrem e, portanto, novas indagações passam a pleitear lugar dentre o meio acadêmico. (MENDES et al., 2015).

Por certo, fatores que posam comprometer a osseointegração, quer sejam intrínsecos(paciente) ou extrínsecos (técnica cirúrgica) necessitam ser desvendados, de forma que torne o índice de sucesso da técnica ainda mais previsível, com melhor aplicabilidade da técnica operatória e efetividade do planejamento reverso, sem a infelicidade de contratempos clínicos. No entanto, intercorrências e complicações são inerentes a qualquer procedimento cirúrgico.

As falhas dos implantes são classificadas entre precoces e tardias. As falhas precoces ocorrem antes da conexão protética, enquanto as tardias ocorrem após reabilitação protética. De forma genérica, o índice de sucesso dos implantes é 97%. Por outro lado, o índice de perda implantar é estimado em 3%, sendo que a partir desta incidência, a maior parte é representada pela falha precoce. Portanto, há uma tendência natural para a compreensão, através de análises retrospectivas, de fatores de risco que possam desencadear intercorrências cirúrgicas, complicações e perdas precoces dos implantes osseointegráveis. (SILVA, 2010)

Fatores consolidados, de maior impacto sobre a osseointegração, são representados pelas doenças periodontais, osteoporose, diabetes, pacientes oncológicos pós-quimioterapia e radioterapia de cabeça e pescoço, pacientes geriátricos, fatores relacionados ao uso de bifosfonatos e tabagismo.

Porém, nenhuma destas condições, torna-se fator de contraindicação absoluta para terapia de reabilitação implantar, com exceção de pacientes irradiados. (CAMPOS et al., 2022).

Como resultado do aumento da expectativa de vida, a quantidade de pacientes com necessidades especiais no atendimento em consultório odontológico e hospitalar é cada vez maior, e o cirurgião-dentista deve estar preparado para atendê-los. Sem sombra de dúvidas, as enfermidades sistêmicas mais frequentemente reconhecidas ou identificadas são hipertensão arterial, valvopatia, insuficiência hepática, diabetes melito, enfermidade renal, doenças pulmonares, alergias e epilepsia. Nessa toada, indivíduos com comprometimentos relevantes exigem, via reflexa, cuidados odontológicos e médicos especializados que podem influenciar na decisão dos diferentes tempos cirúrgicos. (MAGINI, 2016). Portanto, pacientes com dietas restritivas também devem ser tratados como pacientes especiais.

Dietas veganas não são isentas de malefícios, tornando-se, inclusive, uma das causas da fome oculta. A natureza restritiva da dieta levanta preocupações sobre deficiências nutricionais que podem desencadear em quadros crônicos, como a osteoporose. Dietas desequilibradas são consideradas uma das principais causas de osteopenia; não obstante, entre os idosos as dietas vegetarianas são bem toleradas.

A neoformação óssea ao redor da superfície implantar depende diretamente de uma população ativa e equilibrada do binômio osteoblastos-osteoclastos. Qualquer ruptura desta simbiose celular pode alterar a quantidade e/ou qualidade do osso recém-formado e, portanto, o sucesso da terapia de reabilitação através de implantes dentários. Por isso, anamneses detalhadas e informação ao paciente sobre as possíveis complicações que possam advir de dietas restritivas são imprescindíveis para evitar futuros dissabores.

2 PROPOSIÇÃO

A presente revisão bibliográfica tem por objetivo apresentar as consequências de dietas veganas sobre o metabolismo ósseo e seu impacto sobre a osseointegração.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Tecido Ósseo

O tecido ósseo é classificado como um tecido conjuntivo especializado, mineralizado, composto por matriz extracelular orgânica e inorgânica e detentor de células extremamente especializadas responsáveis por sua estabilidade (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos). A matriz orgânica, sintetizada pelos osteoblastos, compõem de 30 a 35% do peso ósseo total, sendo formada 90% de colágeno do tipo I e 10% proteínas não colagenosas - osteocalcina e osteonectina, substância fundamental (proteoglicanos, glicoproteínas), além de carboidratos e lipídios.

A osteocalcina, proteína em maior abundância nos ósseos, sintetizada pelos osteoblastos, vitamina K-dependente e induzida pela 1,25-diidroxivitamina, apresenta grande afinidade pelo cálcio em locais de neoformação óssea, além de participar ativamente na nucleação mineral dos cristais de hidroxiapatita. Já a osteonectina, tem a função de ligar-se às fibras colágenas e facilita sua mineralização. Já os principais componentes da matriz inorgânica são o cálcio hidratado e fosfato que se organizam na forma de cristais de hidroxiapatita [3Ca3(PO4)2(OH)2]. (BORON, 2015)

Além dos constituintes orgânicos e inorgânicos, as superfícies internas e externas dos ossos são recobertas por tecidos conjuntivo que constituem, respectivamente, o endósteo e o periósteo. O periósteo, tecido conjuntivo denso, fibroso e vascularizado é composto por duas camadas, sendo a mais superficial, camada fibrosa, composta de fibras colágenas e fibroblastos, enquanto a porção mais interna, também chamada de camada celular, é composta por células osteoprogenitoras que posteriormente irão se diferenciar em osteoblastos.

As fibras de Sharpey são feixes de fibras colágenas do periósteo que penetram no tecido ósseo e prendem firmemente o periósteo ao osso. Já o endósteo é formado por tecido conjuntivo frouxo especializado, organizado em monocamada de células osteoprogenitoras, que reveste a cavidade medular dos ossos longos, os canais de Havers e os de Volkmann, além das cavidades do osso esponjoso. (JUNQUEIRA,1999)

A etapa inicial na produção de osso consiste na secreção de moléculas de colágeno (monômeros de colágeno) e de substância fundamental pelos osteoblastos.

Os monômeros de colágeno ao polimerizar-se dão origem às fibras de colágeno, e a partir daí forma-se o osteóide, material semelhante à cartilagem, mas que dela difere devido a fácil precipitação de sais de cálcio. À medida que os osteoblastos depositam o osteóide, parte deles fica retiro em seu interior, dando origem aos osteócitos.

Após a formação do osteóide, os sais de cálcio começam a se precipitar sobre as fibras colágenas. Os precipitados surgem ao longo das fibras de forma esparsa, agrupando-se em diversos ninhos que multiplicam e crescem ao longo de semanas até que finalmente os cristais de hidroxiapatita estejam concluídos. Além de proporcionar força e rigidez ao arcabouço ósseo, a mineralização do osteóide tem o intuito de armazenar diversos minerais responsáveis pela homeostase sistêmica.

O metabolismo ósseo encontra-se intimamente interligado ao metabolismo de diversos minerais e hormônios, dentre eles o cálcio, fosfato, vitamina D, PTH e calcitonina. (HALL, 2011). A concentração de cálcio no líquido extracelular é regulada com extrema precisão, com rara oscilação (9,4 mg/dl). Tal controle é primordial, visto que o cálcio desempenha papel crucial em diversos processos fisiológicos, tais como: contração dos músculos, coagulação sanguínea e transmissão de impulsos nervosos. Apenas 0,1% do cálcio corporal está no líquido extracelular, 1% no interior das células e o restante armazenado nos ossos (aproximadamente 90%).

Seguindo a mesma lógica, cerca de 85% do fosfato corporal está armazenado nos ossos, 15% nas células e menos de 1% no líquido extracelular. A quantidade total média de fósforo inorgânico, representada pelos íons fosfato (HPO4), é de 4mg/dl. Embora a concentração de fosfato no líquido extracelular não seja rigorosamente controlada como o cálcio, o fosfato desempenha diversas funções orgânicas, inclusive a própria regulação do cálcio. (HALL, 2011)

A complexidade do metabolismo ósseo envolve diversos fatores que podem influenciar a resistência estrutural do tecido ósseo. A concentração mineral, concentrações séricas do PTH e VitD, osteocalcina (marcador de formação óssea) e deoxipiridinolina (marcador de reabsorção óssea) são importantes aliados à saúde óssea quando em homeostase. (LANDÁZURI,2008)

3.2 Células especializadas do tecido ósseo

A medula óssea é composta por duas linhagens de células: hematopoiéticas e a estromal que atuam como um sistema cooperativo. As células-tronco

hematopoiéticas (*hematopoietic stem cells* - HSC) são responsáveis por dar origem às células da linhagem mielóide e linfóide, enquanto as células do estroma medular (*mesenchymal stem cell* - MSC), por sua vez, compreendem uma população heterogênea constituída de reticulócitos endoteliais, fibroblastos, adipócitos e células precursoras osteogênicas que provêm o suporte trófico para hematopoiese e células tronco hematopoiéticas. As células do sistema hematopoiético apresentam um tempo de vida curto, por isso sua reposição necessita ser continua. Portanto, possuem ampla capacidade de renovação e morfodiferenciação, quando corretamente estimuladas.

As células hematopoiéticas originam as células progenitoras multipotentes que se subdividiram em células progenitoras mieloides e células progenitoras linfóides. A diferenciação é orientada por uma ampla rede de fatores de crescimento e citocinas. (NEVES, 2015)

A diferenciação das células progenitoras mieloides em monócitos ocorre diante da presença de citocinas hematopoiéticas, dentre elas: IL-3 (interleucina-3), GM-CSF ("granulocyte-macrophage colony-stimulating factor"), M-CSF ("macrophage colony-stimulating factor"), IL-1, IL-6 e TNF-a. (23) O fator de transcrição mieloide (PU.1) é necessário para os primeiros passos de compromisso da linhagem mieloide das células estaminais hematopoiéticas e a sua ausência resulta em sua deficiência. (NEVES, 2015)

Dentro da medula óssea, as células estaminais hematopoiéticas (HSC), através do *fator de células estaminais (SCF)* e *interleucinas 3 e 6 (IL-3 e IL-6)*, dão origem a células progenitoras mieloides comuns (CMP), que por sua vez, dá origem a unidades formadoras de colónias de granulócitos/macrófagos (CFUGM), por ação do *fator estimulador de colónias de granulócitos/macrófagos (GM-CSF).*

Depois, pela estimulação do *fator estimulador de colónias de macrófagos (M-CSF)*, as CFUGM diferenciam-se em unidades formadoras de colónias de macrófagos (CFUM), que são consideradas as células progenitoras de osteoclastos. (DIAS, 2016)

As células estromais mesenquimais multipotentes, células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea humana (hMSC) ou células estromais da medula óssea inicialmente foram descritas como células osteoprogenitoras, no entanto, estudos subsequentes demonstraram que tais células possuíam a capacidade de diferenciar-se em linhagens celulares mesodérmicas diversas (condrócitos, osteoblastos, adipócitos e mioblastos).

Tais características de plasticidade sugerem que as MSC são responsáveis

pelo *turnover* e pela manutenção de todos os tecidos do organismo. (MONTEIRO, 2009) Na medula adulta fresca, este tipo celular representa apenas 0,01% a 0,0001% das células nucleadas. (PIOVEZAN, 2018)

Tais células também estão presentes no sangue de indivíduos normais e apresentam os mesmos marcadores das MSCs da medula, mantendo a capacidade de diferenciar-se em células adiposas e osteoblásticas. (PIOVEZAN, 2018)

As células osteoprogenitoras, originadas a partir das MSC, além de serem encontradas na medula óssea, também estão presentes nas superfícies ósseas livres (endósteo, periósteo e trabéculas de cartilagem calcificada) e são consideradas como células de repouso ou reserva que se multiplicam por mitose e diferenciam-se em osteoblastos. Dada a sua importância, tais células são fundamentais para o crescimento e reparação óssea.

Para induzir a neoformação óssea, as MSC são impulsionadas a expressar os genes *Indian hedgehog* (*Ihh*) e *RUNX2*,por outro lado, a diferenciação e o desenvolvimento dos osteoblastos a partir das células osteoprogenitoras é obtido a partir da liberação de fatores de crescimento osteoindutivos ou osteopromotores, dentre ele: proteínas morfogenéticas ósseas (BMP; do inglês, *bone morphogenetic protein*) , fator de crescimento semelhante à insulina (IGF; do inglês, *insulin like growth factor*) , fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF; do inglês, *platelet derived growth factor*) e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF; do inglês, *fibroblast growth factor*). (LINDHE,2005)

Os osteoblastos são células secretoras de matriz orgânica que atuam na modulação de sua mineralização por exportarem cálcio e potássio em vesículas intracelulares. A exocitose destes íons, aumenta a concentração local destas partículas próximas aos osteoblastos para níveis mais elevados que no fluido extracelular, promovendo, assim, a nucleação e o crescimento de cristais.

Tais células localizam-se na superfície óssea livre e possuem a capacidade de diferenciar-se em dois tipos celulares: células de revestimento e osteócitos.

As células de revestimento são alongadas e têm por função recobrir a superfície óssea, não apresentando qualquer atividade sintética (migração ou proliferação). Emitem prolongamentos citoplasmáticos e comunicam-se com osteócitos próximos, sendo responsáveis pela nutrição óssea e trocas iônicas (cálcio e fosfato) entre o osso e o meio externo.

Os osteócitos são osteoblastos aprisionados na matriz óssea (lacunas). São

as células mais abundantes do tecido ósseo (cerca de 90%) sendo responsáveis por gerenciar o processo de remodelação óssea, coordenando a interação osteoblastos - osteoclastos. (DIAS, 2016)

São células estreladas que mantêm uma rede de prolongamentos citoplasmáticos (dendritos) que se estendem através de compartimentos cilíndricos revestidos (canalículos) e se projetam para diferentes áreas, no intuito de ligar-se a vasos sanguíneos e outros osteócitos, tornando-se um canal de comunicação extra e intracelular sensível, a nível de membrana, ao estresse de cisalhamento causado pelo fluxo de líquido no espaço canalicular como resultado de estímulos de deformação mecânica.

Além disso, traduzem os sinais mecânicos em mediadores bioquímicos que auxiliaram na administração de anabólicos e catabólicos dos ossos, regulando, desta forma, a homeostase do cálcio no sangue.

Apesar da sua principal função ser a formação óssea, os osteoblastos também participam do processo de reabsorção óssea, na medida em que produzem RANKL e OPG, duas proteínas intimamente relacionadas à atividade osteoclastogênica. (DIAS, 2016)

A vitamina D e o PTH estimulam as células osteoblásticas a secretarem fatores, dente eles o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), responsável pela proliferação de precursores de osteoclastos. Esses precursores se diferenciam em osteoclastos mononucleares, que, então, se fundem para se tornarem osteoclastos multinucleados. (BORON, 2015)

Os osteoclastos, - na realidade um epitélio formado por uma única célula-, são células grandes, especializadas e multinucleadas que se originam da linhagem hematopoética de monócitos.

As células progenitoras de osteoclastos presentes na medula óssea, através de mecanismos ainda não totalmente compreendidos, são recrutadas à superfície óssea onde, após ativação de seu receptor RANK por seu ligante RANKL, diferenciam-se em células progenitoras de osteoclastos mononucleares.

Estas células irão se fundir dando origem aos osteoclastos multinucleados latentes (não ativados) que sofrerão interações com a matriz óssea, através da polarização de sua membrana, resultando na formação de nichos funcionais especializados que proporcionarão sua ativação em osteoclastos maduros. O processo de diferenciação é inicialmente dirigido pela expressão do fator de

transcrição PU1. O fator estimulante de colônia de macrófagos (M-CSF) orienta os osteoclastos no percurso da diferenciação, além de promover sua proliferação e a expressão do fator RANKL.

O sistema RANK/RANKL/OPG é extremamente importante na promoção da reabsorção óssea, sendo sua regulação ligada à diferenciação e ativação dos osteoclastos. (DIAS, 2016) A ligação do RANK - RANKL na presença do M-CSF (fator estimulador de colônias de macrófagos) induz a osteoclastogênese.

O RANK é expresso pelas células progenitoras de osteoclastos, monócitos, osteoclastos, linfócitos B e T e células dendríticas. (DIAS, 2016) Já o RANKL é produzido no osso trabecular, medula óssea, placa epifisária, periósteo, baço, timo e nódulos linfáticos. A um nível celular, apresenta uma elevada expressão nas células estromais da medula óssea, osteoblastos, osteócitos, fibroblastos e linfócitos B e T ativadas.

O RANKL tanto pode ser expresso na forma de proteínas ancoradas à membrana (mRANKL) ou clivada numa forma solúvel (sRANKL), todas funcionalmente ativas. (DIAS, 2016) . A osteoprotegerina (OPG) é um *fator inibidor de osteoclastos* (OCIF). A OPG é expressa por células estromais, osteoblastos, osteócitos e fibroblastos. Esta molécula, tal como o RANK, é membro da superfamília de receptores do TNF e apresenta uma sequência homóloga ao RANK, pelo que determina elevada afinidade para o RANKL, ligando-se competitivamente ao RANKL impedindo a sua ligação ao RANK. Isto faz com que não ocorra ativação do RANK nem interações RANK/RANKL, resultando na inibição da osteoclastogênese.

Para que ocorra a reabsorção óssea é necessária a formação de domínios funcionais especializados entre o osteoclasto e o osso. Estes domínios são compostos por três estruturas essenciais: zona de selagem, superfície irregular (borda pregueada ou *ruffled border*) e um compartimento de reabsorção óssea extracelular (lacuna de Howship). O osteoclasto liga-se intimamente à matriz óssea, quando as integrinas na sua membrana se ligam à vitronectina na matriz óssea.

A reabsorção óssea envolve dois processos. Inicia-se pela dissolução da matriz inorgânica, seguida de proteólise da matriz orgânica. A primeira etapa é iniciada pelo bombeamento de prótons, através de bombas de H+ e V-H +ATPase presentes na borda pregueada, para a lacuna de Howship, onde cria-se um microambiente com um pH ácido (4,5).

A fonte dos prótons citoplasmáticos resulta da dissociação do ácido carbônico

(H2CO3) em íons H+ e bicarbonato (HCO3 -). O ácido carbônico forma-se a partir da reação entre o dióxido de carbono (CO2) e a água (H2O), catalisada pela anidrase carbónica II (CAII) citoplasmática.

Encontram-se também presentes na borda pregueada, de modo a manter a eletroneutralidade local, canais de cálcio de carga acoplada à bomba V-H +ATPase (especificamente o CIC-7), que transportam cloreto (Cl-) para o interior da lacuna de Howship.

O bombeamento destes prótons é acompanhado pela troca de bicarbonato (saída) com o cloreto (entrada) no osteoclasto, por um permutador cloreto-bicarbonato. Por outro lado, a degradação dos componentes orgânicos da matriz óssea é realizada pela enzima proteolítica lisossômica catepsina K e por metaloproteinases de matriz (MMPs).

Os produtos degradados sofrem endocitose. Em seguida, são transportados ao longo de uma via de transcitose vesicular onde são destruídos pela enzima TRAP (fosfatase ácida resistente ao tartarato) até serem libertados no lado de anti-reabsorção dos osteoclastos.

Tendo reabsorvido parte do osso numa zona muito localizada, o osteoclasto se afasta da lacuna que criou. Células osteoblásticas substituem os osteoclastos e agora constroem nova matriz óssea. Após a reabsorção óssea estar completa, os osteoclastos entram em apoptose. (DIAS, 2016)

3.3 Metabolismo ósseo

O processo de construção óssea é iniciado a partir da vida intrauterina, sendo seu pico de maturação em trinta anos. Após este período, há uma queda na qualidade e composição do índice massa óssea em decorrência de fatores modificáveis (hábitos e alimentação) e fatores não modificáveis (genética). As alterações da arquitetura óssea podem ser explicadas por diversos fatores, dentre eles, queda no nível de esteroides sexuais (testosterona, estrogênio), queda no nível de hormônio do crescimento (GH), redução das reservas de colesterol da pele com consequente aumento dos níveis de PTH. O equilíbrio das concentrações sanguíneas do cálcio ionizado é resultado da complexa interação entre PTH, vitD e calcitonina. A vitD é responsável pela absorção de cálcio, enquanto o PTH estimula a liberação desse micronutriente a partir do osso, além disso, reduz sua excreção pelos rins além de

promover a conversão da vitD na sua forma biologicamente ativa (1,25dihidroxicolecalciferol). A deficiência no aporte de cálcio e de vitD, associando a níveis diminutos de estrogênio, podem contribuir para a deficiência do cálcio.

3.4 Calcitriol, PTH E Calcitonina: Tríade do metabolismo ósseo

Doenças relacionadas ao sistema esquelético influenciam as decisões quanto ao tipo de tratamento a ser realizado, ainda mais aqueles que envolvem implantes dentários. O metabolismo do cálcio está diretamente relacionado aos ossos, sendo o osso alveolar reagente a agentes sistêmicos ativos. O PTH é o regulador mais importante das concentrações de cálcio extracelular, no entanto a VitD, prostaglandinas, linfócitos (por meio de fatores de ativação dos osteoclastos), insulina, glicocorticoides e o estrogênio estão envolvidos neste equilíbrio complexo. As prostaglandinas atuam como um fator local e podem causar osteólise e hipercalcemia, levando a reabsorção óssea. (MISCH, 2008)

Por certo que a homeostase do cálcio é de grande importância para diversos processos fisiológicos. Os osteoblastos depositam cálcio por mecanismos que incluem o transporte de cálcio e fosfato, com alcalinização para absorver o ácido produzido pela deposição mineral; a mineralização do cálcio da cartilagem ocorre por difusão passiva e produção de fosfato.

A mobilização do cálcio pelos osteoclastos é mediada pela secreção ácida. Tanto as células de formação quanto as de reabsorção óssea usam sinais de cálcio como reguladores da diferenciação e da atividade.

O cálcio é obtido a partir da alimentação e os ossos são a maior reserva desse elemento e órgãos reguladores de sua homeostase. O osso, na maioria das vezes, responde aos sinais dependentes de cálcio das glândulas paratireoides, metabólitos da vitamina D e ao cálcio extracelular. O equilíbrio das concentrações sanguíneas do cálcio ionizado resulta da complexa interação de paratormônio (PTH), vitamina D e calcitonina.

A vitamina D está envolvida na absorção do cálcio, enquanto o PTH estimula a liberação de cálcio a partir do osso, reduz sua excreção pelos rins e auxilia na conversão da vitamina D em sua forma biologicamente ativa (1,25dihidroxicolecalciferol). (LINDHE,2005)

O PTH é produzido nas glândulas paratireoides e atua no tecido ósseo e rins,

controlando a concentração sérica do cálcio e fósforo. É responsável pelo controle da calcemia e regulação das alterações agudas das concentrações extracelulares de cálcio, podendo permanecer armazenado em vesículas de secreção após sua síntese ou sofrer metabolização intracelular.

Possui meia vida de aproximadamente 2 minutos, sendo que a sua metabolização ocorre no fígado e rins, e em menor quantidade em outros tecidos, como nos ossos. O PTH se une aos receptores nos osteoblastos, aumentando a expressão de RANKL e a união de RANKL a RANK nos osteoclastos. Essa sinalização, estimula a remodelagem óssea pela ativação dos osteoclastos com o objetivo final de promover a liberação de cálcio a partir do osso.

Nos receptores dos túbulos contorcidos distais do rim, o PTH determina a reabsorção de cálcio e magnésio, excreção de fosfato e bicarbonato, aumento do cálcio plasmático, redução dos níveis urinários, acelera a conversão da 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-dihidroxicolecalciferol que indiretamente, aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo.

No tecido ósseo, o PTH exerce dois efeitos, determinando a absorção de cálcio e fosfato. Um deles consiste em rápida fase que começa dentro de poucos minutos e aumenta progressivamente por várias horas. Essa fase resulta da ativação das células ósseas já existentes (osteócitos), para promover a absorção de cálcio e fosfato.

A segunda fase é muito mais lenta, levando vários dias, ou até mesmo, semanas para se desenvolver por completo. Resulta da proliferação dos osteoclastos, seguida por reabsorção óssea acentuada. (HALL, 2011)

Aumentos persistentes do PTH favorecem a reabsorção óssea, enquanto picos intermitentes no plasma têm efeitos predominantemente sintéticos. O PTH pode promover a síntese de osso por meio de dois mecanismos. Em primeiro lugar, o PTH promove a síntese de osso diretamente por meio da ativação de canais para cálcio nos osteócitos que transfere através de junções gap aos osteoblastos na superfície óssea. Esse processo é denominado osteólise osteocítica.

Os osteoblastos, em seguida, bombeiam esse cálcio para a matriz extracelular, o que contribui para a mineralização. Em segundo lugar, o PTH estimula a síntese de osso indiretamente uma vez que a reabsorção óssea osteoclástica conduz à liberação de fatores de crescimento, como fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), IGF-2 e fator de crescimento de transformação β.

O hiperparatireoidismo severo ocasiona distúrbios ósseos, renais e gástricos.

A depleção esquelética neste caso, pode afetar o osso alveolar com perda significativa da lâmina dura, antes mesmo das costelas, vértebras ou ossos longos. O padrão alterado do osso trabecular, com a aparência de vidro granulado, também pode ocorrer. Tumores das células gigantes centrais ou periféricas também podem se desenvolver. (MISCH, 2008)

A calcitonina (CT) é um polipeptídio com 32 aminoácidos, responsável pela redução da reabsorção óssea e a sua liberação é desencadeada pelo aumento do cálcio extracelular para níveis mais elevados do que o normal. Sua deficiência pode estar relacionada com a diminuição de massa óssea.

Produzida pelas células parafoliculares (células C) da glândula tireoide, a calcitonina foi descoberta há 40 anos, após ser comprovada a importância do PTH e da vitamina D no metabolismo do cálcio. A principal função da CT é controlar o metabolismo, níveis sanguíneos de cálcio e bloquear a atividade osteoclástica.

Existem muitos receptores da calcitonina nos osteoclastos e em seus precursores. Portanto, a calcitonina consegue agir diretamente nos osteoclastos em todos os estágios de seu desenvolvimento a fim de reduzir a reabsorção óssea, prevenindo a fusão dos pré-osteoclastos mononucleares, inibindo a diferenciação e prevenindo a reabsorção pelos osteoclastos maduros e diminuindo a taxa de renovação óssea.

Além disso, diminuir a osteólise osteocítica, esta ação — associada à ação da calcitonina no osteoclasto — é responsável pelo seu efeito hipocalcêmico após a administração em curto prazo de doses farmacológicas de calcitonina. A ação hipocalcêmica da calcitonina é particularmente eficaz nos casos em que o remodelamento ósseo é acelerado, tal como ocorre durante o crescimento e em portadores de hiperparatireoidismo. (BORON, 2015)

3.5 Cicatrização óssea

As fases que envolvem o processo de cicatrização de feridas situadas nos tecidos moles, também ocorrem durante o reparo do tecido ósseo lesionado. Contudo, em contraste ao que se dá nos tecidos moles, osteoblastos e osteoclastos também estão envolvidos na reconstituição do tecido ósseo danificado. Dois fatores são imprescindíveis para uma cicatrização óssea adequada: vascularização e imobilidade. O tecido conjuntivo fibroso que se forma em um sítio de fratura óssea requer alto grau

de vascularização (que carreie sangue com o conteúdo normal de oxigênio) para que, ao final do processo, ocorra a ossificação. Se os suprimentos vasculares ou de oxigênio forem insuficientes, cartilagem será formada ao invés de osso.

O osso é formado perpendicular a linhas de tensão para auxiliar na resistência às forças aplicadas sobre ele, promovendo o remodelamento ósseo. Durante a remodelação, o osso depositado de modo desordenado é reabsorvido pelos osteoclastos e os osteoblastos passam a depositam um novo tecido ósseo, direcionado para resistir às tensões de baixa intensidade aplicadas sobre o osso.

Tensão ou torque excessivos aplicados sobre um sítio de cicatrização produzem mobilidade que compromete a vascularização e favorece a formação de cartilagem ou tecido fibroso.

O reparo ósseo dar-se-á através de primeira intenção e segunda intenção. A cicatrização óssea por primeira intenção ocorre quando o osso é fraturado de forma incompleta ou ocorre manejo cirúrgico, de modo que as margens da fratura não permaneçam afastadas entre si. Nesta situação, pouco tecido fibroso (calo ósseo) é produzido com melhor ossificação da área de fratura.

Quando as margens livres da fratura estão afastadas 1 mm ou mais entre si, o osso cicatriza por segunda intenção; ou seja, durante o estágio fibroplástico de cicatrização, uma grande quantidade de colágeno é depositada para que este *gap* seja preenchido. Os fibroblastos e os osteoblastos produzem matriz fibrosa em grande quantidade, de modo que o tecido cicatricial se estenda além das margens livres, formando um grande calo ósseo. (HUPP, 2009)

3.5.1 Reparo E Regeneração

A cicatrização de um tecido leva à formação de um tecido que difere, na morfologia ou função, do tecido original. Esse tipo de cicatrização é denominado reparo. A regeneração tecidual, por outro lado, é um termo usado para descrever um processo que resulta em restauração completa da morfologia e da função. A consolidação do tecido ósseo inclui tanto o fenômeno da regeneração quanto o do reparo, dependendo da natureza da lesão.

Diante de um dano ao tecido ósseo, inicia-se um processo de consolidação complexo de múltiplos estágios. A proliferação tecidual e celular é mediada por fatores de crescimento, citocinas inflamatórias e moléculas sinalizadoras. Embora seja um

processo contínuo, o reparo ósseo pode ser dividido três fases: inflamatória, reparadora e remodeladora.

A fase inflamatória inicia-se após o dano tecidual e dura aproximadamente 2 meses. No processo reparador, ocorre a formação do coágulo sanguíneo, em que as células lesionadas liberam citocina que recrutam células inflamatórias para a área lesionada onde os macrófagos fagocitam tecido e células danificados.

Os osteoclastos iniciam o processo de reabsorção do tecido ósseo danificado, reciclando os componentes minerais. Além disso, as células das linhagens celulares mesenquimal e mielóide são recrutadas e passam a diferenciar-se em osteoblastos e condroblastos. Nesse momento, a razão RANKL/OPG é reduzida. Portanto é na fase reparadora em que há formação de um calo mole sobre o qual uma nova matriz óssea será depositada e um arcabouço de cartilagem passa a se formar.

Os osteoblastos e os condroblastos produzem arcabouço proteico para criar esse calo, que é mineralizado lentamente até formar um calo duro. Ele, por sua vez, é composto por osso não lamelar imaturo. O início da formação da cartilagem e do osso periosteal não lamelar é mediado principalmente pela suprarregulação precoce da interleucina 6 (IL6), OPG, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF; do inglês, *vascular endothelial growth factor*) e BMP. O processo de formação desde calo mole até o duro ocorre em até 12 semanas. No estágio final do reparo, conhecido como fase remodeladora, a matriz óssea e a cartilagem são remodeladas em osso maduro.

O osso não lamelar acaba sendo convertido em osso lamelar maduro graças à renovação óssea normal mediada pelo acoplamento do osteoblasto ao osteoclasto. A presença de VitD e cálcio é fundamental para que o reparo ósseo ocorra de modo apropriado e seus níveis podem, em parte, determinar o índice do reparo.

Na regeneração, como já citado, há formação tecidual de modo que a estrutura e a função originais sejam preservadas. O osso, ao longo da vida, sofre danos por tensão mecânica ou sobrecarga que desencadeiam em defeitos de sua arquitetura. Para que sua integridade permaneça intacta, o sistema esquelético passa por um processo natural de remodelagem a partir da regeneração. A taxa de renovação média é de 10%. A regeneração do tecido ósseo envolve o acoplamento da formação e da reabsorção ósseas em uma unidade multicelular básica (BMU; do inglês, *basic multicellular unit*).

A reabsorção óssea pelos osteoclastos por um período de 4 semanas,

juntamente com a sinalização celular que recruta osteoblastos para a área. A neoformação óssea dar-se-á por 3 a 4 meses, com um período de repouso entre a reabsorção e a formação óssea (fase de reversão). O osso trabecular é submetido a um grau significativamente mais alto de renovação óssea do que o osso cortical.

Portanto, a regeneração óssea é um processo fisiológico, no entanto, em alguns casos, há a necessidade de se regenerar mais rápido ou superar os efeitos decorrentes de alterações ósseas patológicas. Quando ocorrem as alterações na renovação óssea, a homeostase do esqueleto é interrompida, resultando em condições de aumento ou diminuição da densidade mineral óssea (DMO), necrose que geralmente são acompanhadas por diminuição de sua resistência.

Existem manobras cirúrgicas, principalmente em Implantodontia, que visam promover a regeneração óssea através de enxertos ósseos de várias fontes, membranas oclusivas como barreira epitelial, agentes não reabsorvíveis, agentes anabólicos e fatores de crescimento para promover diferenciação e proliferação dos osteoblastos.

Uma grande variedade de condições pode alterar a homeostasia óssea, incluindo doenças (câncer), alterações hormonais (menopausa), medicamentos, condições genéticas, deficiências nutricionais ou infecções. Dentre as possíveis etiologias, tal como a deficiência de vitD, são facilmente tratáveis, enquanto outras, como mutações genéticas, são de difícil manejo, com tratamento apenas das sequelas. As alterações da homeostasia óssea causam uma ampla gama de sinais/sintomas, como aumento da incidência de fraturas, dor ou deformidades que desencadeiam em alto grau de morbidade. (LANG,2018)

3.5.2 Osseointegração

A osseointegração é o conceito que define a ancoragem de um implante endosseo com capacidade para suportar as cargas mastigatórias funcionais, dependente dos processos de osteogênese, regeneração e remodelação óssea (MENDES, 2007). De modo resumido, é possível comparar o processo de reparação peri-implantar ao processo de cicatrização de fraturas, no entanto, com inúmeras limitações, visto que não abrange todos os eventos biológicos que promovem a ancoragem definitiva do implante ao tecido ósseo.

Como dito, o processo de osseointegração é semelhante, porém não idêntico,

ao da consolidação da fratura. O osso lamelar substitui o tecido ósseo inicialmente formado, no entanto, células osteoprogenitoras participantes da osseointegração são completamente distintas daquelas situadas no local de consolidação das fraturas comuns.

Grande parte delas, diferencia-se em osteoblastos para que a ossificação intramembranosa prossiga, ao contrário da consolidação de fraturas ósseas, em que a população celular se diferencia em condroblastos para prosseguir com a ossificação endocondral. Outra grande diferença é a presença de um implante e seu tratamento de superfície.

A maior parte da lacuna óssea é preenchida pelo implante, minimizando a área para novo preenchimento ósseo. Somado a isso, as propriedades da superfície do implante e os novos tratamentos de superfície induzem respostas osteoblásticas ampliadas. (COLNOT et al., 2007)

A descoberta da osseointegração obrigou a reavaliação dos conceitos tradicionais de cicatrização de feridas. Acreditava-se que o corpo expulsaria qualquer material estranho colocado através de uma superfície epitelial.

Tal epitélio através de sua superfície de contado, migraria apicalmente, margeando o material, deixando-o externo à barreira epitelial. (HUPP, 2009)

Para um implante dentário isso significava, ao final do processo, sua perda. Acreditava-se que a tendência inata do epitélio não maligno — de envolver e externalizar material estranho — seria resultado do princípio da inibição por contato-capacidade que o epitélio possui em propagar-se até entrar em contato com outras células epiteliais e cessar seu crescimento.

No entanto, descobriu-se que se um material estranho inerte desenvolve uma união biológica com o osso circunjacente, a migração epitelial é inibida para o interior do osso e consequentemente ao longo da superfície do implantar. As razões pelas quais o epitélio não continua a migrar quando encontra a interface osso–implante ainda são indeterminadas. Apesar desse fato, tem-se utilizado essa aberração dos princípios tradicionais de cicatrização para proporcionar aos pacientes pinos metálicos integrado.

A osseointegração de implantes dentários envolve a cicatrização concomitante da porção óssea e dos tecidos periodontais. A cicatrização óssea deve ocorrer antes que qualquer tecido mole se forme entre as superfícies óssea e o implante. Cinco fatores são necessários para adequada cicatrização: distância reduzida osso-

implante; viabilidade óssea, limitação à injúria tecidual, ausência de forças excêntricas ao implante e superfície implantar livre de contaminação.

Uma vez ativada, a osseointegração segue eventos biológicos comuns, dividida em três fases: a integração do implante ao osso através da formação de tecido ósseo, a adaptação da massa óssea (osso lamelar e fibras paralelas) à carga e, finalmente, a fase em que a estrutura óssea (remodelação óssea) se adapta à carga (PANDEY et al., 2022).

Na osteocondução há o recrutamento e a migração de células osteogênicas para a superfície de um implante. Este fenômeno ocorre durante o processo natural de remodelação óssea, quando uma população de células osteogênicas migra dos vasos sanguíneos neoformados para a superfície óssea deixada pelos osteoclastos.

A fisiologia celular e molecular da osseointegração é um evento fisiológico durante a integração do osso e do implante, que está associado com o processo de consolidação óssea primária. Tal evento começa quando o implante é colocado no osso e a água forma uma camada ao redor em nanossegundos, facilitando a absorção de proteínas e outras moléculas essenciais. As proteínas da matriz extracelular (MEC) transmitem dados decodificáveis para células e estruturas coesivas, determinando forma, fluidez, polaridade, expressão gênica, sobrevivência e proliferação celular. Essa forma de transferência de dados ocorre em diversas proteínas, como colágeno tipo I, fibronectina, osteopontina, osteonectina, osteoadesina, sialina óssea, além de proteínas plasmáticas específicas (RATNER & BRYANT,2004).

A diferença entre remodelação óssea e reparação peri-implantar é a presença do coágulo sanguíneo. Em ambos os casos, a angiogênese precede a osteogênese. À medida que as células osteogênicas migram, estas se diferenciam e tornam-se secretora de matriz óssea diretamente sobre a superfície do implante. São necessários vários dias para que as células osteogênicas atinjam a superfície implantar. (MENDES & DAVIES, 2016)

Durante a formação óssea e remodelação óssea, os osteoblastos, antes de sua completa diferenciação, secretam uma matriz proteica mineralizada isenta de colágeno, chamada de "linha cementante". Essas proteínas, antes de serem mineralizadas, espalham-se por irregularidades e retenções presentes na superfície. A linha cimentante, local em que as fibras colágenas ficarão aderidas, ocupa a interface entre o osso reabsorvido e o tecido ósseo neoformado.

Este mesmo processo ocorre sobre a superfície implantar que uma vez

mineralizada, ficará fortemente aderida a essa superfície. Esse fenômeno é conhecido como adesão óssea ou "bone bonding".

As linhas cementantes são consideradas interfaces de pouca estabilidade dimensional, sendo a resistência à carga biomecânica atribuída à estrutura tridimensional complexa do colágeno mineralizado, tanto em escala micro quanto macrométrica da arquitetura óssea. (MENDES & DAVIES, 2016)

Uma vez que a integração inicial tenha ocorrido, pressão diária limitada sobre o implante irá acelerar a deposição de osso cortical sobre a superfície do implante. O cuidado em minimizar o dano, durante o preparo do sítio para o implante, tem como objetivo preservar uma camada superficial de osso no sítio cirúrgico. Embora as células viáveis no interior do osso morram, a estrutura óssea inorgânica permanece.

Sob a influência de fatores de crescimento locais, as células ósseas diretamente abaixo dessa estrutura óssea e células mesenquimais indiferenciadas provenientes do sangue repopulam e modelam esse arcabouço ósseo com osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. O osso inviável é gradativamente substituído por osso cortical.

Na superfície do implante, glicosaminoglicanos secretadas por osteócitos cobrem a camada de óxido. A seguir, os osteoblastos iniciam a secreção de osteóide, que cobre a camada de proteoglicanos. Quanto maior a superfície do implante, maior será a osseointegração. (HUPP, 2009)

A cicatrização do osso seccionado após a instalação do implante é um processo complexo que aparentemente envolve eventos diferentes em compartimentos distintos do local cirúrgico. Em relação ao *osso cortical*, o tecido mineralizado desvitalizado necessita, em primeiro lugar, ser reabsorvido antes da neoformação óssea. Já no osso trabecular, localizado no sítio receptor, por outro lado, o dano infligido cirurgicamente resulta em lesão aos tecidos moles (medula óssea), que inicialmente envolve sangramento localizado e formação de coágulo que gradualmente será reabsorvido e substituído por tecido de granulação (novos vasos sanguíneos, leucócitos e células mesenquimais).

Como resultado da migração contínua de células mesenquimais oriundas da medula óssea circunjacente, o tecido de granulação, por sua vez, é substituído por tecido conjuntivo provisório e, finalmente, por tecido osteóide onde ocorrerá a deposição de cristais de hidroxiapatita na rede colagenosa situada entre estruturas vasculares recém-formadas. Com isso, osso esponjoso imaturo é formado e, em

seguida, ocorre osseointegração.

As porções periféricas às roscas do implante que se encontram em contato íntimo com as invaginações do trajeto preparado pela broca no osso cortical (câmaras de cicatrização) são preenchidas por um coágulo, no qual hemácias, neutrófilos e monócitos/macrófagos aparecem conectadas a rede de fibrina. Os leucócitos estarão encarregados do processo de limpeza da ferida.

O coágulo é gradualmente substituído por tecido de granulação composto por células mesenquimais, componentes da matriz extracelular e estruturas vasculares recém-formadas (angiogênese). Um tecido conjuntivo provisório é estabelecido (fibroplasia).

Após a primeira semana de cicatrização, o tecido conjuntivo provisório situado nas câmaras de cicatrização apresenta numerosas estruturas vasculares e células mesenquimais. O número de células inflamatórias remanescentes é pequeno. Em vários compartimentos da câmara, osso imaturo, rico em células, é observado no tecido conjuntivo provisório que circunda os vasos sanguíneos. Ocorre a formação de osso reticulado no interior da câmara, assim como em áreas distintas que estavam aparentemente em contato direto com a superfície do implante. Assim, encerra-se a primeira fase da osseointegração, que se dá através do contato entre a superfície do implante e o osso imaturo neoformado.

Após a segunda semana de cicatrização, a formação de osso imaturo é evidente em todos os compartimentos, tanto apicais como laterais ao redor do implante. Na câmara de cicatrização, porções de osso imaturo recém-formado se estendem ao tecido ósseo de origem, tecido conjuntivo provisório e a superfície do implante, passando a existir uma osseointegração mais visível e madura.

Áreas do local receptor, localizadas lateralmente ao implante, que estavam em contato direto com o osso hospedeiro imediatamente após a cirurgia de instalação e que promoveram sua estabilidade inicial, sofrem reabsorção tecidual e sofrem neoformação óssea após 2 semanas de cicatrização.

Após a quarta semana, o osso recém-formado mineralizado estende-se através da superfície óssea seccionada para a câmara, e uma rica camada celular contínua de osso imaturo cobria a maior parte das paredes de titânio. A porção central da câmara estava preenchida com osso esponjoso primário, rico em estruturas vasculares e células mesenquimais.

Entre seis e doze semanas de cicatrização, a maioria das câmaras de

cicatrização estarão preenchida com osso mineralizado, iniciando o processo final da osseointegração, ou seja, a remodelagem. Tecido ósseo, incluindo ósteons primários e secundários, poderão ser vistos no tecido recém-formado e no tecido ósseo mineralizado que fazia contato com a superfície do implante. Medula óssea que continha vasos sanguíneos, adipócitos e células mesenquimais será observada circundando as trabéculas de osso mineralizado.

Em suma, as câmaras de cicatrização foram inicialmente preenchidas por coágulo. Com o crescimento de vasos e migração de leucócitos e células mesenquimais, o coágulo foi substituído por tecido de granulação. A migração de células mesenquimais continuou e o tecido de granulação foi substituído por uma matriz provisória de tecido conjuntivo, rica em vasos, células mesenquimais e fibras. O processo de fibroplasia e angiogênese foi iniciado. Neoformações ósseas podiam ser reconhecidas já na primeira semana de cicatrização; o osso imaturo neoformado projetava-se da parede lateral do leito ósseo seccionado (formação óssea aposicional; osteogênese a distância), mas neoformação óssea também podia ser vista na superfície do implante, ou seja, à distância do osso de origem (osteogênese por contato). Durante as semanas subsequentes, as trabéculas de osso imaturo foram substituídas por osso maduro, ou seja, osso lamelar e medula (remodelagem óssea). (LANG,2018)

3.6 Deficiências Nutricionais e fatores associados à alimentação vegana

3.6.1 Vitamina B12

A cobalamina, conhecida como vitamina B12, é componente essencial para o organismo. Auxilia na formação das células vermelhas do sangue, regula o funcionamento do sistema nervoso, participa do metabolismo de proteínas, carboidratos e gorduras.

Mamíferos são incapazes de sintetizar vitamina B12, para isso, dependem da ingestão de alimentos de origem animal para que possam armazená-la no fígado. A cobalamina é produzida por bactérias presentes no trato digestivo, por isso, fontes animais são ricas neste componente.

Veganos ingerem vitamina B12 a partir de algas marinhas, cogumelos, alimentos fortificados ou suplementos alimentares. Contudo, tem se verificado que as

fontes de vitamina B12 de origem vegetal contém mais corrinóides inativos do que vitamina B12 sendo, portanto, inviáveis. (MAROTE, 2013)

A recomendação diária de vitamina B12, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para adultos, é de 2,4 mcg/dia (ANVISA, 2005). No entanto, veganos possuem ingestão diária muito abaixo do recomendado, nomeadamente 0,41 e 0,49 mcg/dia, nos sexos masculino e feminino, respectivamente. (DAVEY, 2003)

Portanto, veganos normalmente têm concentração plasmática de vitamina B12 menor que onívoros. Tal deficiência enseja em maiores concentrações homocisteína, aminoácido sintetizado pelo organismo humano (MAJCHRZAK, 2006). Esta relação inversamente proporcional - níveis diminuídos de vitamina B12 e níveis aumentados de homocisteína - é responsável pelo risco aumentado de doenças cardiovasculares e osteoporose.

A homocisteína interfere nas ligações cruzadas do colágeno, influenciando na resistência e formação óssea. (COUSSIRAT, 2012). Dentro do processo metabólico ósseo, os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, excretam TRACP5b - importante marcador da reabsorção óssea. Diante da alta presença de homocisteína, a quantidade de TRACP5b também se eleva, diminuindo a massa óssea.

Em 2014, Roman-Garcia e colaboradores publicaram pesquisa que esclareceu a função da vitamina B12 no metabolismo ósseo e suas consequências diante de uma deficiência. Para avaliar os efeitos ósseos da deficiência prolongada, criou-se uma linhagem de camundongos transgênicos desprovidos de uma proteína (Gif) essencial para a absorção de B12. Na primeira geração de filhotes, os níveis sanguíneos de B12 eram baixos, porém detectáveis, suficientes para proporcionar massas ósseas próximas da normalidade.

No entanto, na segunda geração, os níveis eram indetectáveis e os animais apresentavam retardo no crescimento, densidade óssea reduzida e menos osteoblastos do que seus ascendentes. Apresentavam, ainda, níveis baixos do fator de crescimento insulina-símile (IGF-1), achado que explica a resistência ao hormônio do crescimento e a proliferação de osteoblastos diminuída.

3.6.2 Vitamina D

A vitamina D passou a ser considerada um hormônio esteroide depois de

estudos bioquímicos e moleculares por dispor de metabólicos ativos que atuam como hormônios. Sua forma ativa é a 1α,25-diidroxi-vitamina D (1,25(OH)2D), tendo entre as moléculas que a compõem a proteína carreadora (DBP), seu receptor VDR (vitamina D receptor) e enzimas participantes da cascata de reação de ativação e inativação (CASTRO, 2011).

Ao longo dos últimos anos, o papel fisiológico da vitamina D (VitD) tem sido alvo de diversos estudos. Assim, para a Implantodontia, o papel exercido pela VitD sobre o metabolismo ósseo é de suma importância, visto que sua compreensão pode prevenir falhas dos implantes odontológicos. (PINHEIRO, 2015)

Existem dois tipos de VitD : vitamina D2 (VitD2) – ergocalciferol-, obtida de fontes vegetais -, e vitamina D3 (VitD3) – colecalciferol-, obtida de fontes animais, no entanto, sua maior fonte é a pele (80-90%). Porém, para sua obtenção através da pele, é imprescindível que as glândulas sebáceas presentes na derme atuem na conversão da pró-vitamina7-dehidrocolesterol em VitD3, quando exposta à radiação ultravioleta B (UVB) e calor.

Portanto, a principal via de obtenção da VitD é a endógena. A biossíntese de VitD3 na pele, ocorre quando esta é exposta a radiação UVB não sendo constante ao longo do ano, com variabilidade individual visto que depende de diversos fatores, tais como idade, estação do ano, latitude, hora do dia, duração e área de superfície corporal exposta ao sol, uso de cremes com proteção solar e pigmentação da pele. (MAROTE, 2013)

Uma vez absorvida no intestino (VitD2) ou formada na pele (VitD3), a vitamina D é transportada para o fígado onde sofre sua primeira hidroxilação, tornando-se colecalciferol-25-hidroxi-vitaminaD -(25(OH)D) -, que pode se acumular nos tecidos ou permanecer circulante no sangue, quando associada à proteína de ligação da vitamina D (DBP).

No entanto, para que a vitamina D exerça suas funções fisiológicas nas células-alvo, a 25(OH)D precisa ser convertida em sua forma ativa, também chamada de calcitriol -1,25 dihidroxivitaminaD (1,25(OH)2D) -, através da segunda hidroxilação ocorrida no túbulo renal proximal, sob o controle rigoroso da tríade PTH – VitD - PO43.

Quando os níveis circulantes de 25(OH)D estão baixos, os adipócitos liberam VitD no plasma sanguíneo. (MEGANATO, 2011)

As ações da vitamina D podem ser agrupados em duas categorias: ações em tecidos-alvo clássicos envolvidos na regulação da homeostase mineral e do

esqueleto, e uma ação geral, que regula o crescimento celular. As ações da vitamina D sobre o osso são complexas e são o resultado de ações diretas e indiretas. Indiretamente, VitD, tanto no intestino delgado como nos rins, aumenta a disponibilidade de cálcio para mineralizar o osteóide não mineralizado.

De forma direta, a VitD mobiliza cálcio para fora dos ossos. Tanto osteoblastos como as células precursoras de osteoclastos possuem receptores de VitD (VDR). Em resposta à VitD, os osteoblastos produzem proteínas, incluindo a fosfatase alcalina, colagenase e o ativador de plasminogênio. Além disso, a vitamina D e o PTH promovem o desenvolvimento de osteoclastos, a partir de células precursoras. (BORON, 2015)

A queda dos níveis circulantes de 25(OH)D promove a elevação da concentração sérica de PTH e 1,25(OH)2D, como resposta inicial. A combinação de 1,25(OH)2D e PTH é um potente estimulador da osteoclastogênese, e consequentemente, da reabsorção óssea. A diminuição dos níveis de 25D pode promover a perda óssea por mecanismos endócrinos, resultado da interação entre osteoblastos-osteoclastos no microambiente ósseo.

O equilíbrio da VitD é importante, visto que sua produção excessiva ou insuficiente provoca significativos distúrbios. A Hipervitaminose de VitD acarreta desmineralização óssea ocasionando fragilidade às estruturas mineralizadas.

No entanto, diante da hipovitaminose de VitD, há redução da atividade dos osteoblastos, gerando anormalidades na mineralização, dada a menor disponibilidade de cálcio e fosfato. (GINANI, 2011)

Os níveis séricos VitD podem ser afetados por déficits dietéticos advindos da existência de um número reduzido de fontes alimentares que possuam D2 e D3. (BUDOLA, 2018). A concentração plasmática de 25(OH)D traduz as reservas de VitD no organismo. Concentrações de 25(OH)D < 10ng/mL estão associados a um maior risco de patologia óssea, enquanto concentrações ≥ 30 ng/mL podem prevenir condições patológicas. (CROWE, 2011)

O intervalo de referência para VitD foi arbitrariamente definido por especialistas para estar entre 30 e 100 ng/mL, sendo a faixa ideal de 40 a 60 ng/mL. Níveis entre 21 e 29 ng/mL são considerados insuficientes e os valores abaixo de 20 ng/mL são deficientes. (HOLLIS, 2008). A IDR de VitD varia de acordo com a idade, recomendando-se um aporte de 5 µg/dia para idades ≤ 50 anos, 10 µg/dia dos 51 aos 70 anos e 15 µg/dia para idades > 70 anos. (MAROTE, 2013)

Sugere-se que não há diferença entre VitD2 e VitD3 em efetividade para melhora dos níveis séricos de VitD após 3 dias (MAROTE, 2013). No entanto, alguns estudos questionam tal igualdade, ainda mais em casos de deficiência extrema. TRIPKOVIC et al., em 2017, realizaram um estudo para investigar a efetividade das VitD2 e VitD3 suplementadas em alimentos para aumento total sérico de VitD e comparar suas respectivas eficácias. Os autores concluíram que a VitD3 é superior para aumento de VitD sérico em relação à VitD2, sendo mais eficaz em indivíduos com níveis de 25(OH)D inferiores a 10ng/mL.

Entre veganos, o aumento da concentração de no organismo, depende da ingestão de alimentos fortificados ou fontes vegetais ricas em VitD2, dado que não consomem VitD3 existente em fontes animais. Vale lembrar que a VitD2 é menor biodisponível que a VitD3 (CRAIG, 2009.) Por exemplo, em 100g de cação há 250 mcg de vitamina D e na mesma porção de sardinha existem 230 mcg. Por outro lado, em 100g de milho e castanha, são encontradas apenas 42,1 mcg e 0,2 mcg, respectivamente (PONTE, 2019)

A menor absorção de vitamina D e cálcio no intestino podem favorecer para o surgimento de quadro de hipocalcemia, hiperparatireodismo secundário e osteoporose e, consequentemente, interfere na osseointegração e estabilidade implantar, justamente, por afetar a estrutura cortical e medular óssea, com aumento das trabéculas medulares e menor espessura da cortical óssea; o que de certa forma, favorece a ocorrência de fraturas, reabsorções, formação excessiva de calo ósseo com consequente demora da cicatrização (CABRAL et al., 2016)

Em contrapartida, a vitamina D3 ingerida e absorvida, em quantidade ideal no organismo, inibição a produção de citocinas e proliferação das células T, previne doenças periodontais, defeitos ósseos e perda de inserção por estimularem a resposta imune, com melhora da microarquitetura trabecular e densidade óssea peri-implantar que possibilitam um osseointegração satisfatória (BUBOLA et al., 2018)

A deficiência de vitamina D no adulto pode levar à osteomalácia, comprometendo a absorção intestinal e mobilização do cálcio ósseo, resultando, portanto, em hipocalcemia. Isto acarretará o aumento de PTH e depuração do fósforo pelos rins. Este decréscimo resultante da concentração do fósforo, impede o processo de mineralização óssea fisiológica. Drogas anticonvulsivantes (difenildantoina e fenobarbital) podem contribuir para o quadro de osteomalácia. Os achados bucais da osteomalácia incluem: redução do osso trabecular, uma lâmina dura indistinta e

aumento na doença periodontal crônica. (MISCH, 2008)

Fretwurts et. al, em 2016, associaram a deficiência de vitamina D à falha precoce de implantes através de dois casos clínicos, nos quais os pacientes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos de enxerto ósseo e afixação de implantes imediatos que falharam após quinze dias. O fator comum entre os estudos de caso era o baixo nível sérico de vitD. A suplementação de vitamina D foi realizada, sendo novos implantes realizados após quatro meses com obtenção de resultado favorável.

Silva et al. (2021), através de uma revisão bibliográfica, concluiu que a deficiência de vitamina D pode comprometer a saúde óssea, ocasionando diminuição da densidade óssea e redução da capacidade de osseointegração, aumentar o risco de complicações após operatórias.

3.6.3 Cálcio

A alimentação vegana é rica em cereais, legumes, castanhas, fibras, carboidratos e quantidade moderadas outros nutrientes, tais como proteínas, minerais e vitaminas. A biodisponibilidade destes nutrientes aos seres humanos é baixa, ainda mais quando os alimentos são consumidos *in natura*. Um dos maiores fatores que contribui para o menor valor nutricional dos alimentos é a presença de fatores antinutricionais (FANS) conhecidos como fitatos, taninos e oxalatos.

Os FANS são substâncias produzidas a partir do metabolismo secundário das plantas que ao serem ingeridas afetam os valores nutricionais das fontes alimentares e quando consumidos à longo prazo podem alterar o funcionamento do organismo.

O cálcio é um mineral de grande importância para manutenção dos ossos, funções nervosas, musculares e coagulação sanguínea. O consumo de cálcio em dietas lactovegetarianas é semelhante aos demais tipos de alimentação, podendo até mesmo ser superior. Por outro lado, os níveis elevados de fitato e oxalato presentes na alimentação vegana, podem ocasionar a diminuição de absorção de cálcio. (CARDOSO, 2020)

Os fitatos possuem seis prótons fortemente dissociados com pK’s menores do que 3,5 e seis prótons fracamente dissociáveis com pK’s entre 4,6 e 10, sugerindo forte potencial quelante da estrutura. Sob condições fisiológicas, os fitatos são fortemente ionizados e capazes de interagir com proteínas e íons metálicos, sendo grande parte desses complexos insolúveis e biologicamente indisponíveis para seres

humanos. A alta concentração de fitato observada na refeição vegetariana deve-se à presença de soja, em adição ao feijão. (SIQUEIRA, 2007)

Em pH 7.4, formam complexos com metais na seguinte ordem decrescente: Cu^{++}>, Zn^{++}>, Co^{++}>, Mn^{++}>, Fe^{+++}>, Ca^{++}. Geralmente, os cátions divalentes como cálcio, zinco, ferro e cobre formam com o ácido fítico, sais insolúveis penta e hexa substituídos. Complexos insolúveis ácido fítico-cálcio pode contribuir para reduzir a biodisponibilidade de outros minerais. O zinco ou ferro podem ligar-se ao complexo ácido fítico-cálcio para formar complexos ainda menos solúveis. (SILVA, 1999)

Os taninos são compostos de alto peso molecular que contêm suficientes grupos hidroxila fenólica que permitem a formação de ligações cruzadas estáveis com proteínas. Agem na redução de digestibilidade de proteínas, inibição da ação de enzimas digestivas e interferência na absorção de ferro. (SILVA, 1999).

É sabido que para a proteína, fonte de aminoácidos essenciais, ser classificada como de alto valor biológico, é imprescindível uma boa digestibilidade para que síntese proteica e demais processos biológicos ocorram de forma correta. Quando proteínas ingeridas são excretadas pelo metabolismo sinaliza que ligações peptídicas não foram hidrolisadas e que, portanto, não foram absorvidas pelo organismo. As fontes de proteína animal são classificadas com alto valor biológico dadas as suas características de boa digestibilidade e alto teor total de nitrogênio. (MENEZES, 2019)

O oxalato é um íon que se encontra nos vegetais e nos alimentos ultraprocessados com complexa capacidade de ligar-se ao cálcio, no qual é pouco solúvel na urina, formando cálculos renais. (PINHEIRO, 2021). A biodisponibilidade de cálcio entre os vegetais com baixo teor de oxalato é grande, porém não suficiente para obter a quantidade de cálcio diária necessária, mesmo quando esses alimentos possuem alta biodisponibilidade (MENEZES, 2019)

Quando o aporte de cálcio é baixo a moderado ou há um aumento das necessidades, nomeadamente, durante o crescimento, gravidez e lactação, a absorção do cálcio faz-se através da mucosa intestinal, por transporte ativo, exigindo 1,25-dihidroxivitamina D. Perante um aporte elevado de cálcio, a absorção passa a ocorrer por difusão passiva.

À medida que o aporte de cálcio diminui, a eficiência da sua absorção aumenta e vice-versa. Contudo, este aumento, geralmente, não é suficiente para compensar a perda de cálcio absorvido que ocorre com a diminuição do fornecimento dietético de cálcio. A absorção de cálcio diminui com o aumento da idade. (MAROTE, 2013)

A deficiência de cálcio pode resultar de um aporte insuficiente ou de uma má absorção intestinal. Quando há deficiência crónica de cálcio ocorre o aumento da reabsorção de deste elemento a partir do esqueleto, de forma a manter uma concentração plasmática normal, o que pode resultar em osteopenia, osteoporose e aumento do risco de fratura óssea. (MAROTE, 2013)

Outros estudos reportaram uma diminuição total da densidade mineral óssea (DMO), assim como, diminuição da DMO em áreas importantes do esqueleto em indivíduos realizando uma dieta vegana de longa duração.(FONTANA, 2005; SMITH, 2006; AMBROSZKIEWICZ, 2010) Em conformidade, está um estudo em que participaram 93 adolescentes veganos, em que após ajuste para área óssea, peso, altura, percentagem de massa magra, idade e puberdade, a DMO foi significativamente menor no grupo vegano, comparativamente ao grupo controle de onívoros. (PARSONS,2007)

A ingestão de quantidades adequadas de cálcio na dieta está associada a uma menor incidência de osteoporose. A adequação da ingestão de cálcio pode ser realizada através de leite e derivados e não através da suplementação medicamentosa.

A saúde óssea é dependente de processos complexos que envolvem a ingestão, capacidade de absorção e fixação das substâncias orgânicas- inorgânicas. A falta de controle nutricional está diretamente ligada à diminuição da DMO. Resultados sugerem que somente o consumo adequado de cálcio não é suficiente para a proteção dos ossos. Regular a ingestão de proteínas associado aos demais fatores protetores (exposição ao sol e atividade física) são essenciais. (OSELAME, 2016)

Estudos demonstraram que a suplementação de 1 a 2 g de cálcio por dia reduz o índice de perda óssea. Porém, não há evidência científicas que comprovem se suplementação é capaz de recuperar a massa óssea perdida. Drágeas simples de carbonato de cálcio contêm a maior fração de cálcio e são acessíveis economicamente. São insolúveis e somente serão absorvidos após a conversão em cloreto de cálcio através do ácido clorídrico presente no suco gástrico. Pacientes com acloridria (falta de ácido clorídrico) devem receber outros compostos que contenham cálcio.

Se o paciente apresentar deficiência a lactato, sais de lactato são contraindicados. Foram relatadas várias interações entre medicamentos e os

alimentos, por exemplo, tetraciclina e ferro não são efetivos diante da presença de cálcio. (MISCH, 2008)

3.6.4 Proteínas

Proteínas participam da formação estrutural das células e estruturais funcionais, tais como, enzimas e hormônios. São responsáveis por 50% da massa seca das células, portanto, um adequado fornecimento dietético de proteínas é essencial para integridade e função metabólica.

Os aminoácidos, constituintes das proteínas, são precursores de ácidos nucleicos, hormônios, vitaminas e outras moléculas importantes. Cada uma dessas macromoléculas é formada por uma longa cadeia de aminoácidos, os quais são ligados por meio de ligações peptídicas. Cada proteína é formada por uma sequência específica de aminoácidos, sequência essa que determinará sua conformação tridimensional. Os 20 tipos de aminoácidos diferentes existentes combinam-se de diferentes formas, dando origem a diferentes proteínas. Uma proteína apresenta, em média, entre 50 e 2000 aminoácidos.

Os aminoácidos podem ser classificados em 3 categorias: essenciais (histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina), não essenciais (alanina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico e serina), que podem ser sintetizados pelo organismo; e os semi-essenciais, referindo-se aos aminoácidos que requerem um fornecimento exógeno quando a sua síntese endógena não satisfaz as necessidades metabólicas (arginina, cisteína, glutamina, glicina, prolina e tirosina).

O colágeno é a maior classe de proteína fibrosa insolúvel encontrada na matriz extracelular e nos tecidos conectivos. Representa 25% - 30% de toda proteína corporal. Essa proteína fibrosa é constituída por cadeias peptídicas formadas por aminoácidos como glicina, prolina e a hidroxiprolina.

A sequência de aminoácidos dos colágenos, independentemente do tipo, contém um aminoácido glicina repetido a cada terceira posição dessa sequência. Estão classificados pelo menos 30 tipos e suas subunidades (cadeias alfas) são codificadas por genes diferentes. Os colágenos tipo I, II e III são os mais abundantes do organismo. O tipo I está presente na pele, tendão e osso; o tipo II, em cartilagem e humor vítreo; e o tipo III, em pele e músculos.

As fibrilas de colágeno são formadas por meio da polimerização do tropocolágeno (unidades moleculares). O tropo colágeno é constituído por três cadeias polipeptídicas que estão organizadas em tríplice hélice. O tropocolágeno agrega-se em microfibrilas, as quais se juntam para formar fibrilas, nos colágenos tipo I, II e III. Nos tipos I e III, essas fibrilas formam as fibras.

Cada molécula de colágeno é um bastão pequeno e rígido formado pelo entrelaçamento em tríplice hélice de três cadeias polipeptídicas chamadas cadeias alfas. Essa estrutura proteica justifica as propriedades físicas e biológicas dos colágenos: rigidez, solidez e estabilidade.

Após a secreção dessas moléculas, seus fragmentos terminais são clivados por meio de enzimas extracelulares chamadas colagenases e liberados à circulação sanguínea. Com a clivagem, são formadas as moléculas de colágeno que se polimerizam para formar fibrilas colágenas que, por sua vez, se agregam para constituir as fibras colágenas.

Diferentes tipos celulares podem sintetizar colágeno, dependendo de cada tecido. O colágeno tipo I é o principal produto de secreção do osteoblasto, célula responsável pela síntese da matriz óssea orgânica. Cerca de 90% da matriz extracelular óssea é constituída por colágeno tipo I, e os 10% restantes por proteínas não colágenas, como a osteocalcina, osteonectina e fatores de crescimento.

Durante o metabolismo ósseo, reabsorção e síntese de tecido, são liberados à circulação fragmentos de moléculas de prócolágenos (durante a síntese) e colágenos (durante a reabsorção). O metabolismo ósseo, processo equilibrado em condições normais, e variável segundo as diferentes fases do desenvolvimento humano, pode alterar-se em uma série de doenças ósseas ou sistêmicas. (VARGAS, 1997)

Fontes de origem animal fornecem todos os aminoácidos essenciais e são ditas completas, enquanto, as originadas de plantas tendem a ser deficientes em aminoácidos indispensáveis, sendo por isso, chamadas proteínas incompletas. Outra diferença entre as proteínas de origem animal e as de origem vegetal é a sua digestibilidade, como já mencionado.

As proteínas de origem vegetal são 10 a 30% menos digeridas do que as de origem animal e, por isso, seu aproveitamento é ineficiente. A presença FANS têm sido associados a uma redução na digestibilidade de proteínas e aminoácidos provenientes de fontes vegetais (GILANI et al, 2012).

Dietas vegetarianas pobres em aminoácidos essenciais podem contribuir para

uma diminuição dos níveis plasmáticos de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). O IGF1 interfere indiretamente no processo de formação-remodelação óssea, regulando a osteoprotegerina (OPG), peptídeo solúvel secretado pelas células pré-osteoblásticas, cuja função é ligar-se ao peptídeo de superfície do osteoblasto (RANK), inibindo seu contato com RANKL, receptor no osteoclasto, responsável pelo processo de reabsorção óssea.

A OPG atua como um inibidor solúvel da maturação e ativação dos osteoclastos. A ativação da OPG é influenciada pela presença de VitD3, cálcio e Fator ß de Transformação do Crescimento (TGFß), sendo inibida por prostaglandinas E2 (PGE2) e os glicocorticoides. Assim a ligação do complexo OPGL com o receptor RANK ativa a osteoclastogênese e promove a ativação dos osteoclastos maduros.

Assim, o sistema RANKL/OPG/RANK está envolvido na dinâmica da remodelação óssea e constitui uma via crítica no esquema de interação osteoblasto – osteoclasto. A diminuição dos níveis de IGF1 causa desequilíbrio da remodelação óssea e contribui para a perda de massa óssea. Na osteoporose idiopática, a redução da concentração de IGF1 pode ter um papel na etiologia da doença. (LOPES, 2006)

Estudo realizado em 2006 relacionou nutrição e sua influência sobre a osseointegração. Para isso, utilizou dieta isocalórica com baixo conteúdo de proteínas em ratos em fase de envelhecimento. Dayer et al evidenciaram, portanto, alteração na resistência e na microarquitetura óssea ao redor de implantes colocados em tíbias, causando menores valores no teste de torque reverso, menor contato osso-implante e menor espessura das trabéculas, comparando-se com o grupo controle.

3.6.5 Magnésio

O magnésio é o quarto cátion mais presente no organismo humano, sendo a maior parte de sua absorção realizada pelo intestino grosso através do processo de difusão. Sua concentração corporal é de 28 g, dos quais 60% está presente nos ossos. Dentre suas várias funções, encontra-se presente nos processos de fosforilação e regulação da atividade celular, ação hormonal do PTH, interação com o cálcio e expressão de alguns neurotransmissores como a dopamina, a noradrenalina e a serotonina. (LANDÁZURI,2008)

Nos últimos anos, tem-se observado a redução na ingestão dietética de magnésio, principalmente em países ocidentais, nos quais o consumo de alimentos

processados é crescente. Esses alimentos contêm menor quantidade do mineral quando comparados com grãos integrais, comprometendo sua ingestão adequada com consequente aumento de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas. (JAHNEN-DECHENT, 2012)

Frutas e vegetais atualmente contêm menos magnésio do que há 50 anos e o ultra processamento dos alimentos remove 80% desse mineral, no entanto, é possível obtê-lo através de uma dieta equilibrada, já que sua presença está disponível na maioria dos alimentos (nozes, sementes, grãos integrais, legumes, vegetais de folhas verdes, leite e iogurte).

No entanto, novamente a presença fitatos, componentes antinutricionais muito presente na alimentação vegana, inibe a absorção deste micronutriente essencial.

A hipocalcemia é a manifestação mais comum da deficiência de magnésio, sendo a hipomagnesemia responsável por influenciar o metabolismo da VitD, causando resistência a doses farmacológicas da hidroxivitamina D e da 1,25 Dihidroxivitamina D, além de alterações de seu transporte através do trato intestinal. (LANDÁZURI,2008)

De fato, o cálcio é um mineral indispensável para todas a funções vitais do organismo, porém, a formação da massa óssea não depende apenas de um micronutriente. Há diversos nutrientes que agem conjuntamente ao cálcio, entre eles vitaminas, minerais e aminoácidos. Sem a VitD não é possível a absorção do cálcio, no entanto para que esteja biodisponível, há a necessidade de que o magnésio esteja presente, mineral indispensável para centenas de reações metabólicas, entre elas, converter a VitD3 a sua forma ativa. Portanto, numa alimentação adequada há de haver um equilíbrio entre cálcio e magnésio. Não basta existir uma gama imensa de alimentos enriquecidos, em geral ultraprocessados, nem tão pouco suplementos artificiais de cálcio se não houver magnésio, pois o problema de desnutrição pode persistir ou, pior, seu excesso pode acarretar a presença de microcalcificações, fator de risco para outras doenças. (CFN, 2017)

A deficiência de magnésio na dieta está relacionada à perda de massa óssea em humanos; e em animais, estudos têm demonstrado osteopenia, crescimento ósseo anormal e fragilidade esqueletal. De acordo com estudo publicado por LANDAZURI, em 2008, a deficiência de magnésio na dieta de ratos jovens e adultos diminuiu o torque de remoção de implantes com consequente diminuição da densidade óssea e radiográfica ao redor de implantes osseointegrados instalados na tíbia dos animais.

A análise densitometria de vértebras lombares e fêmur e os valores da concentração plasmática e urinária do magnésio dos animais sacrificados confirmaram o comprometimento sistêmico pelo qual estavam acometidos. A análise da densidade radiográfica demonstrou alterações no osso cortical e medular. Através deste estudo, confirmou-se que a deficiência de magnésio na dieta causa influências negativas às características biomecânicas do tecido ósseo situados ao redor de implantes osseointegrados. (LANDÁZURI,2008)

4 DISCUSSÃO

Há séculos dietas vegetarianas são praticadas por diversas razões, dentre elas: econômicas, religiosas, éticas e ambientais. Segundo Pitágoras, filósofo e matemático grego, pai do vegetarianismo no Ocidente, o consumo de carne não era admitido pois de acordo com teoria da ``transmigração das almas", a alma pode se transportar de um corpo para outro, incluindo animais, sendo, assim, considerado canibalismo. Religiões também preconizaram sua prática, tais como o Budismo, Jainismo e Hinduísmo. No século XIX, com o desenvolvimento social e tecnológico, avanço em pesquisas médicas, publicidade e a democratização da culinária mundial, o vegetariano iniciou sua expansão. (MAROTE, 2013)

O número de vegetarianos e veganos no Brasil cresceu nos últimos anos. De acordo com pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística (IBOPE), 14% dos brasileiros consideram-se vegetarianos - número que representa um crescimento de 75% em relação a 2.012. Já o número de veganos é menor do que o de vegetarianos, sendo sua estimativa imprecisa. No entanto, uma pesquisa divulgada pela Sociedade Vegetariana Brasileira (SVB) estimou que há 7 milhões de pessoas veganas no país, quantidade que deixa o Brasil na liderança do veganismo na América Latina.

Segundo a Sociedade Vegetariana Brasileira (SVB), é considerado vegetariano todo aquele que exclui de sua alimentação todos os tipos de carnes, aves e peixes e seus derivados, podendo ou não utilizar laticínios ou ovos. O vegetarianismo inclui o veganismo, que é a prática de não utilizar produtos oriundos do reino animal para nenhum fim, seja alimentar, higiênico ou de vestuário.

O número de pessoas adeptas às dietas veganas tem crescido exponencialmente ao longo dos anos por diversos motivos. A instituição inglesa The Vegan Socity, criadora do conceito veganismo, compreende o termo como uma filosofia e um estilo de vida que busca excluir, na medida do possível e do praticável, todas as formas de exploração e crueldade contra animais**,** seja pela alimentação, vestuário ou qualquer outra finalidade. A meta, segundo entende, é promover o desenvolvimento e o uso de alternativas de origem não-animal para o benefício mútuo entre seres humanos, animais e meio ambiente.

Em geral, os praticantes do veganismo seguem com rigor o novo estilo de vida e sempre buscam informações quanto à origem de suas roupas, sapatos, cosméticos,

produtos de limpeza e o que mais convier.

A causa animal leva cerca de 50% das pessoas a se tornarem veganas, consoante dados publicados pela SVB no ano de 2.012. Na sequência, tem-se a causa ambiental como um dos principais fatores à conversão, refletida na preocupação em reduzir a destruição ambiental associada à criação de animais e seus impactos ligados principalmente ao desmatamento e a contaminação de aquíferos. (SMITH et al, 2.023)

Além de toda a filosofia intrínseca ao veganismo, a alimentação saudável está atrelada ao novo estilo de vida. Contudo, as recomendações quanto a este tipo dieta ainda são controversas devido às deficiências nutricionais associadas. O que pouco se fala é que muitos dos alimentos consumidos por veganos possuem fatores antinutricionais que podem contribuir para o aumento de deficiências, que normalmente são identificadas em alimentações restritivas. Este é, justamente, um dos principais problemas do uso de plantas como fontes de nutrientes, pois podem apresentar compostos originários do metabolismo secundário das plantas. (PONTE, 2.019)

De fato, há inúmeros estudos que comprovam a eficiência da dieta vegana, visto que dados epidemiológicos demonstram os diversos benefícios à saúde ligados à restrição do consumo de carne, dentre eles a redução do risco de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), em virtude do maior consumo de frutas, hortaliças, leguminosas, alimentos não refinados e nozes. Por outro lado, há poucos estudos que levam em conta as consequências de hábitos alimentares restritivos a longo prazo.

A American Dietetic Association (ADA) defende que dietas veganas planejadas apresentam benefícios para a saúde por serem ricas em produtos de origem vegetal e pobre em alimentos de origem animal, colaborando, assim, para a prevenção de doenças cardiovasculares. (SMITH et al, 2.023)

Porém, ao contrário do que é divulgado através das mídias sociais e até mesmo em portais oficiais, dietas veganas são caras e difíceis de serem realizadas por demandarem tempo, criatividade para preparo das refeições, além de um orçamento doméstico robusto que permita realizar uma dieta balanceada e arcar com os custos de orientação profissional especializada para acompanhamento das possíveis deficiências nutricionais decorrentes da falta de proteína animal. (MELLIS, 2.019). Atualmente, a Política Nacional de Nutrição e Alimentação (PNAM), publicada em

2.011, não prevê, dentro do escopo do Sistema Único de Saúde (SUS), diretrizes específicas para o acompanhamento de pacientes que optem pela alimentação vegana. (PNAM, 2.013)

O veganismo tornou-se uma das causas da fome oculta ou deficiência marginal, ocasionada pela falta crônica de nutrientes essenciais na dieta, como vitaminas e minerais ocasionando graves sequelas, incluindo menor resistência a doenças, deficiência mental e até morte. De acordo com estudo publicado no European Jornal of Clinical Nutrition (EJCN), a saúde óssea é uma das principais preocupações entre veganos, visto que nesta população, a taxa de fraturas é quase um terço mais alta se comparada à população geral, além da baixa densidade óssea, devido a menor absorção de cálcio e vitamina D.

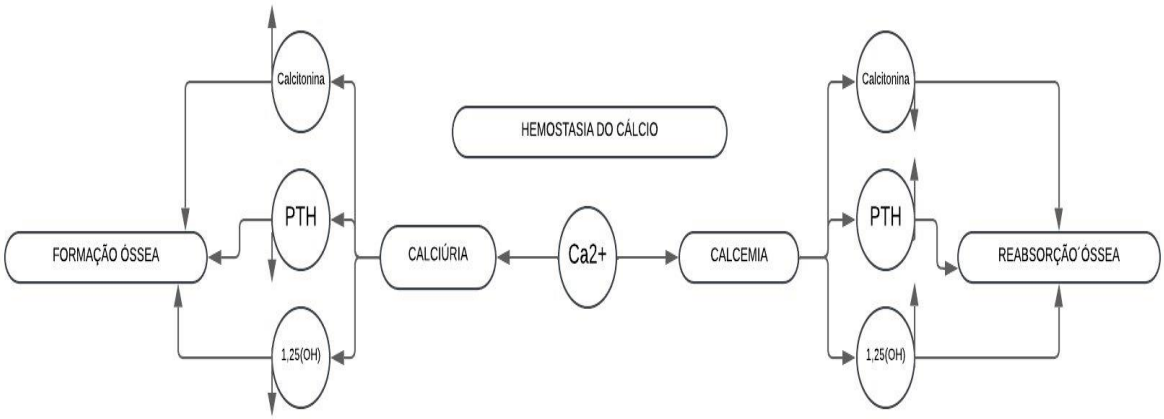

Figura 1.Hemostasia do Cálcio. Fonte: Própria autoria.

De acordo com a Portaria 32/1998 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), os suplementos vitamínicos são alimentos que servem para complementar com nutrientes a dieta diária de uma pessoa saudável, cuja ingestão, a partir da alimentação, seja insuficiente ou quando a dieta for insuficiente.

Devem conter um mínimo de 25% e no máximo até 100% da Ingestão Diária Recomendada (IDR) de vitaminas e/ou minerais, na porção diária indicada pelo fabricante, não devendo substituir alimentos nem serem considerados como dieta exclusiva.

No entanto, vale ressaltar que a recomendação nutricional é baseada na Dietary Reference Intake (DRI), padrão criado pelos Estados Unidos e Canadá que tem por referência suas populações. (MATSUMOTO, 2.015)

Dada a democratização dos meios de comunicação, diversas mídias digitais publicizam as benesses da dieta vegana, inclusive citando atletas de alta performance

como modelos de sucesso em desta prática. De modo velado, induzem a auto suplementação a partir do momento que apontam quais vitaminas, sais minerais e proteínas podem eventualmente estarem apresentando níveis incompatíveis vinculadas a prática alimentar. O que pouco se divulga são riscos inerentes a auto suplementação.

O consumo inadequado e/ou excessivo de suplementos pode provocar diversos efeitos adversos, como a sobrecarga dos rins e fígado, sonolência excessiva, aumento da acne, desidratação, redução da densidade óssea, alterações cardíacas e problemas psicológicos. (DE ARAÚJO, 2008)

Com base em pesquisa recente realizada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM- USP) entre veganos, identificou-se uma importante associação entre a adequação da ingestão de proteínas e o consumo de alimentos ultraprocessados. Parte dos participantes que consumiam menos alimentos ultraprocessados eram mais propensos a ter ingestão inadequada de proteínas, sugerindo um aumento significativo de dependência de proteínas ultraprocessadas. (LEITÃO et al, 2.024)

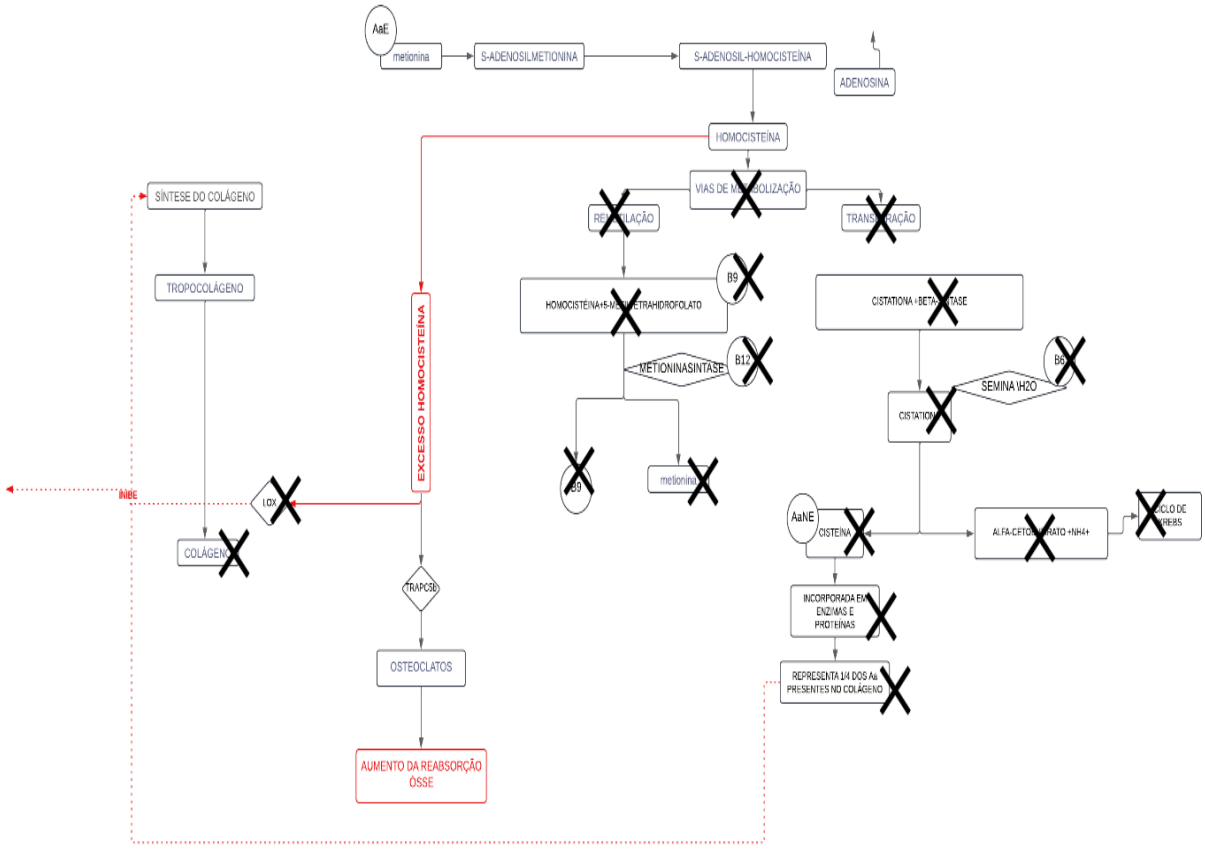

Figura 2. Deficiênica de Proteínas e Vitamina B12. Fonte: Própria autoria.

Tais proteínas ultraprocessadas são representadas por proteínas vegetais processadas que se apresentam na forma de hambúrgueres, salsichas e nuggets ou outras preparações baseadas em soja, ervilha, arroz ou batata que substituem queijos e derivados.

Os ultraprocessados são uma das quatro categorias de alimentos listadas pelo Guia Alimentar da População Brasileira, que os definem como formulações industriais feitas inteira ou majoritariamente de substâncias extraídas de alimentos (óleos, gorduras, açúcar, amido, proteínas), derivadas de constituintes de alimentos (gorduras hidrogenadas, amido modificado) ou sintetizadas em laboratório com base em matérias orgânicas como petróleo e carvão (corantes, aromatizantes, realçadores de sabor e vários tipos de aditivos usados para dotar os produtos de propriedades sensoriais atraentes) .

São representados por refrigerantes, refrescos, bebidas energéticas, iogurtes e bebidas lácteas adoçados e aromatizados, biscoitos, sorvetes, balas e guloseimas em geral, pães e cereais açucarados, misturas para bolo, barras de cereal, sopas, macarrão e temperos instantâneos, molhos, salgadinhos, além de produtos congelados e prontos para aquecimento como pratos de massas, pizzas, hambúrgueres e extratos de carne de frango ou peixe empanados. (UNIT, 2.023)

Conforme dados fornecidos por pesquisadores do Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição (NUPENS) da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo em 2.023, os ultraprocessados ocupam de 13% a 21% do consumo total de energia dietética em adultos, sendo responsáveis, apenas em 2.019, por 57 mil mortes prematuras entre indivíduos de 30 e 69 anos. O estudo também sugere que a redução desse consumo, entre 10% a 50%, poderia evitar até 29.300 mortes.

O consumo de alimentos ultraprocessados está intimamente associado ao risco de obesidade, diabetes, hipertensão e outras doenças cardiovasculares, além de depressão, neoplasias e mortes prematuras. Noutro bordo, embora ainda não se conheçam todos os efeitos de produtos ultraprocessados à base de plantas, evidências recentes sugerem que estes podem ser igualmente danosos à saúde. Portanto, mesmo que sejam produtos classificados como veganos, ainda assim, classificam-se como ultraprocessados.

BORUDE, em 2019, observou uma transição nutricional entre os vegetarianos indianos, que passaram a consumir mais alimentos processados, frituras e

carboidratos refinados, o que levou ao aumento de vegetarianos obesos na Índia (BORUDE, 2019). Esse resultado é contrário ao que se espera acerca do veganismo, ficando evidente que as dietas restritivas somente são capazes de trazer benefícios quando a seleção alimentar é corretamente realizada.

Com efeito, diversas pesquisas denotam, exaustivamente, que os veganos apresentam menores níveis séricos de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade, baixa pressão arterial, menor incidência de obesidade, diabetes, hipertensão, síndrome metabólica, doença cardíaca isquêmica e neoplasias, haja vista a alta ingestão de fibras. (OLIVEIRA, 2022; CHUANGA, 2021; CRAIG, 2009)

Entretanto, a natureza restritiva da dieta ainda levanta preocupações sobre possíveis deficiências nutricionais que possam desencadear em quadros crônicos, como a osteoporose.(MENZEL, 2021).

Veganos tendem a consumir menos calorias totais e proteínas que onívoros (que são pessoas que ingerem todas classes de alimentos), estando, como consequência, mais facilmente sujeitos à perda de peso, induzida por restrição alimentar acompanhada pela diminuição da densidade de massa óssea (DMO).

Alguns estudos revelam que as massas ósseas dos veganos têm diminuição de valor quando em comparação ao grupo sem restrições alimentares. Essas diferenças são ainda maiores entre os indivíduos do sexo feminino, brancos e acima de 50 anos. Destarte, a dieta é considerada uma das principais causas de osteopenia; não obstante, entre os idosos as dietas vegetarianas são bem toleradas.

Uma grande pesquisa, realizada em 2.022, pela Universidade de Oxford, concluiu que veganos possuem um risco 43% maior de fraturas no geral, e 131% maior de fraturas de fêmur. O efeito foi visto principalmente nas pessoas com índice de massa corporal (IMC) abaixo de 22,5kg/cm². O baixo índice de massa corporal (IMC) está associado a um risco aumentado de fraturas. (TONG et al, 2020)

A osteopenia representa a diminuição de massa óssea ocasionada pela perda de cálcio, sendo considerada condição pré-clínica, em que os ossos se tornam porosos por conta da diminuição na absorção de cálcio, tendo como consequência a osteoporose. Alguns de seus fatores de risco são o baixo peso, história prévia de fratura, hereditariedade caucasiana, fatores genéticos e ambientais e baixa ingestão de cálcio. (PANATO, 2021)

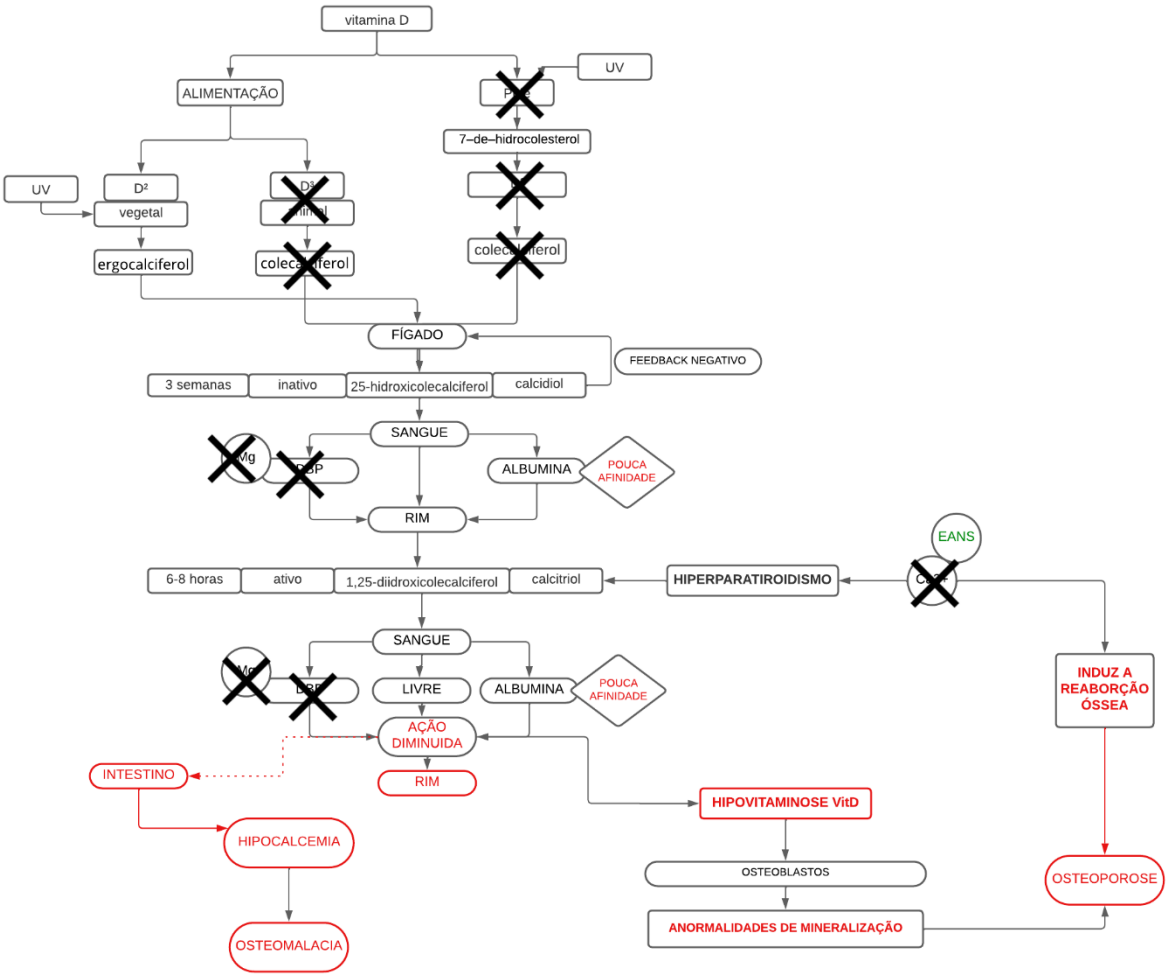

Figura 3. Deficiência de Vitamina D, Cálcio e Magnésio. Fonte: Própria autoria.

Para a Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO), cerca de 10 milhões de pessoas convivem com a osteoporose no país, ainda que apenas 20% saibam ter a doença. Afinal, trata-se de moléstia silenciosa, em que aquele que dela padece raramente manifesta sintomas antes do seu desdobramento mais gravoso: as fraturas.

A osteoporose, por si só, é responsável por 200 mil mortes por ano no país. Segundo o Ministério da Saúde, estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. Para cada homem que sofre com a osteoporose, três mulheres apresentam a doença.

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico que se caracteriza pela redução da densidade mineral óssea (DMO), com deterioração da microarquitetura óssea que leva à fragilidade esquelética e risco aumentado de fraturas.

Cuida-se da doença óssea mais comum em humanos, sendo considerada um

dos maiores problemas de saúde pública mundial, em razão do aumento na expectativa de vida e à alta taxa de morbimortalidade relacionadas às fraturas.

Pode ser classificada em primária (tipo I, idiopática do jovem e do adulto, pós-menopausa e tipo II ou pós-senil) ou secundária associada a outras moléstias (como artrite reumatoide, hipogonadismo, hipertireoidismo, diabetes mellitus, hepatopatias, Cushing, neoplasias como mieloma múltiplo, imobilização prolongada, uso de corticosteroide, anticonvulsivantes, álcool, tabagismo e diversas outras causas). (KLACK, 2.021)

Apesar de afetar os homens, a população alvo desta doença é composta, majoritariamente, por mulheres leucodermas, situadas entre a faixa etária de 45 a 65 anos, no período pós-menopausa, com baixos peso corpóreo, exposição solar e ingestão de leite e derivados lácteos, e com elevado consumo de sódio e hábitos de vida sedentários. Também comumente se detecta em etilistas, tabagistas, portadoras de endocrinopatias e em uso contínuo de medicações, em especial, corticosteroides. Neste caso, a obesidade é um fator protetor possivelmente devido à sobrecarga de peso sobre a coluna e quadril, mas também, pela maior conversão periférica de androgênios em estrogênios. (KLACK, 2.021)

Portanto, a osteoporose é considerada fator de risco para a efetividade da osseointegração dos implantes dentários, justamente pela diminuição de massa óssea e seu impacto sobre o processo de remodelação óssea inerente à fisiologia esquelética. (MARINHO et. al., 2017). Nesta condição, a densidade óssea é parâmetro primordial para o leito ósseo receptor do implante, visto que será responsável pelo travamento primário (CHONG et. al., 2002). Portanto, a qualidade óssea é avaliada por suas propriedades mecânicas (dureza, firmeza e densidade) e fisiológicas (cicatrização e capacidade de regeneração) (CUNHA et. al., 2004).

Como é possível prever, no Brasil, há pouco conhecimento acerca da alimentação e a antropologia de indivíduos veganos. Justamente por haver esta limitação de pesquisas nacionais, torna-se imperativo conhecer o perfil da população para orientações adequadas e cuidados preemptivos a procedimentos clínicos invasivos. (SMITH et al, 2023)

De acordo com pesquisa realizada, em meados de 2.022, pela Universidade Estadual do Rio Grande do Sul para avaliar o perfil de consumo dos veganos, de forma geral, a maioria dos participantes são do gênero feminino, com faixa etária entre 26 e 35 anos, e ensino superior completo. A maior parte desses consumidores detêm uma

renda familiar acima de três salários-mínimos, sendo grande parte acima de cinco salários. (NASCIMENTO, 2022)

A análise de 660 pacientes nos quais foram instalados 1.649 implantes demonstrou uma frequência maior de mulheres (64,85%) submetidas a tratamento reabilitador com implantes osseointegráveis. É notória a maior presença de mulheres à procura de procedimentos reabilitadores bucais, contudo a literatura não demonstra ser o gênero um fator de influência para o sucesso dos implantes. (SILVA, 2010)

Ainda, a Universidade Júlio de Mesquita (UNESP), em 2.023, avaliou o padrão socioeconômico e composição corpórea de vegetarianos. Na mesma linha da anterior, o levantamento concluiu que o público vegano é jovem, composto de mulheres de alta escolaridade; noutra ponta, no entanto, verificou que vegetarianos estritos (isto é, veganos), embora apresentem massa corporal total e a adiposidade central compatível com quadro de saúde para maioria, segundo parâmetros estabelecidos pela OMS, possuem composição muscular frequentemente inadequada. (SMITH et al, 2.023)

Em ambas as pesquisas, as participantes relataram que seguem esse estilo de vida por serem defensores da causa animal e por preocupações em relação ao desgaste do meio ambiente ocasionados pelo agronegócio. Ademais, a maioria informou seguir uma dieta balanceada entre produtos industrializados e naturais. Infelizmente, boa tarde confessa não fazer acompanhamento médico e nutricional, praticando a automedicação através de suplementação com vitaminas, dentre as quais, a B12 e cálcio. (NASCIMENTO, 2.022)

Resumidamente, a grande maioria do público vegano no território nacional é composta de mulheres, em idade reprodutiva, que muitas vezes possuem alterações hormonais significativas, tais como síndrome do ovário policístico (SOP), hipertiroidismo e uso de anticoncepcionais, o que, ao longo dos anos, pode desencadear alterações importantes da matriz óssea. Mesmo porque, como mencionado, a maior parte não realiza acompanhamento médico ou nutricional, valendo-se, em substituição, da automedicação.

A SOP acomete mulheres entre 30 e 40 anos, e o diagnóstico tornou-se mais preciso com a popularização do exame de ultrassom. Calcula-se que no Brasil haja 2 milhões de mulheres com essa condição. A SOP está associada a um impacto desfavorável à saúde óssea. Mulheres com a síndrome apresentaram DMO reduzida na coluna (osso trabecular) e diminuição da formação óssea por níveis mais baixos

de osteocalcina circulante. (PIOVEZAN, 2.018)

Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia, os anticoncepcionais com derivados do hormônio progesterona podem causar perda de massa óssea em mulheres jovens, porquanto mimetizam a ação do corticoide causando alteração da densidade óssea. O excesso de hormônios tireoidianos, mesmo no hipertireoidismo subclínico, leva a um desbalanço no turn over ósseo, em favor do maior desgaste em relação à formação. A consequência disso é a perda progressiva da massa óssea, a osteopenia (perda de massa óssea leve-moderada) e a osteoporose (perda de massa óssea acentuada). (RIBEIRO, 2.003)

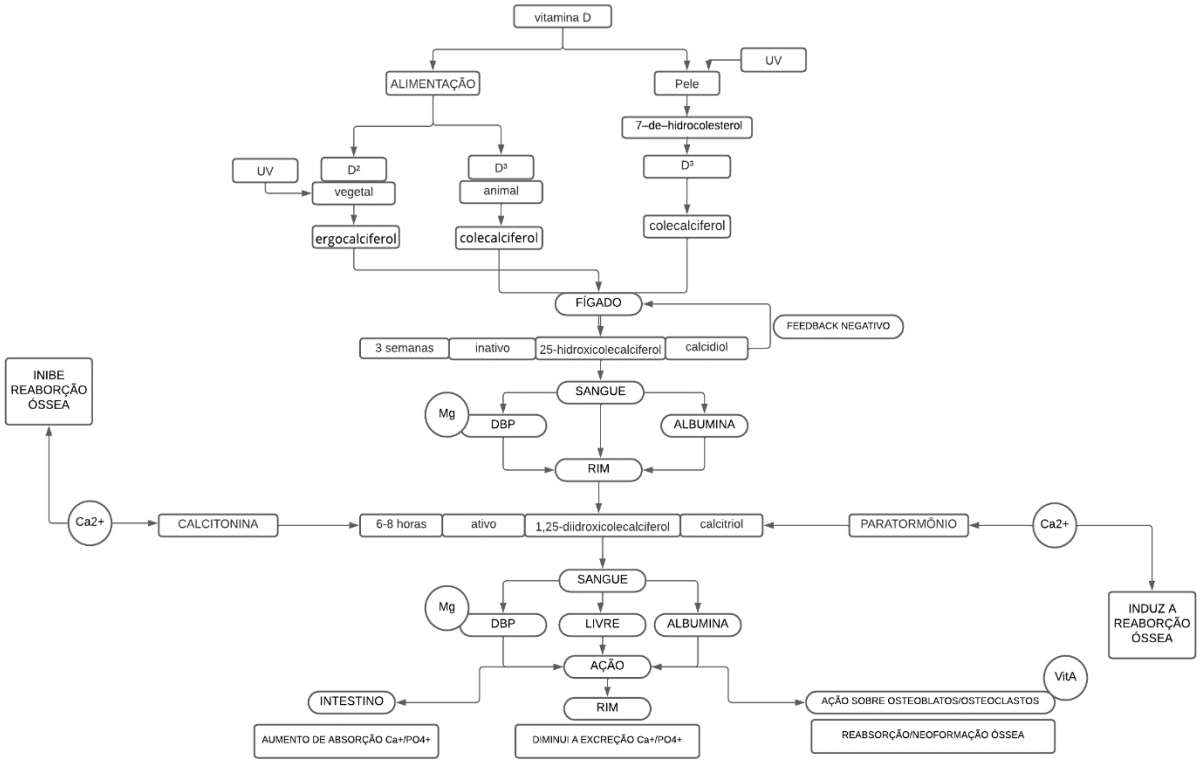

Figura 4. Tríade do Metabolismo Ósseo: Vitamina D, Calcitonina e Paratormônio. Fonte: Própria autoria.

Na Implantodontia, a neoformação óssea ao redor da superfície do implante depende diretamente de uma população ativa e equilibrada de osteoblastos e osteoclastos. Qualquer ruptura desta simbiose celular pode alterar a quantidade e/ou qualidade do osso recém-formado (GONÇALVES et. al, 2.020). Destarte, o entendimento de quanto a alimentação vegana pode alterar o processo de cicatrização óssea é primordial.

Deficiências nutricionais têm influência sistêmica, comprometendo a resposta inflamatória, cicatrização, reparação ósseo, além de causar alterações metabólicas que comprometem a osseointegração. Afetam, principalmente, a estabilidade primária

justamente pela diminuição da densidade óssea pela fragilização da microestrutura do tecido ósseo peri-implantar. (MOLLY, 2006)

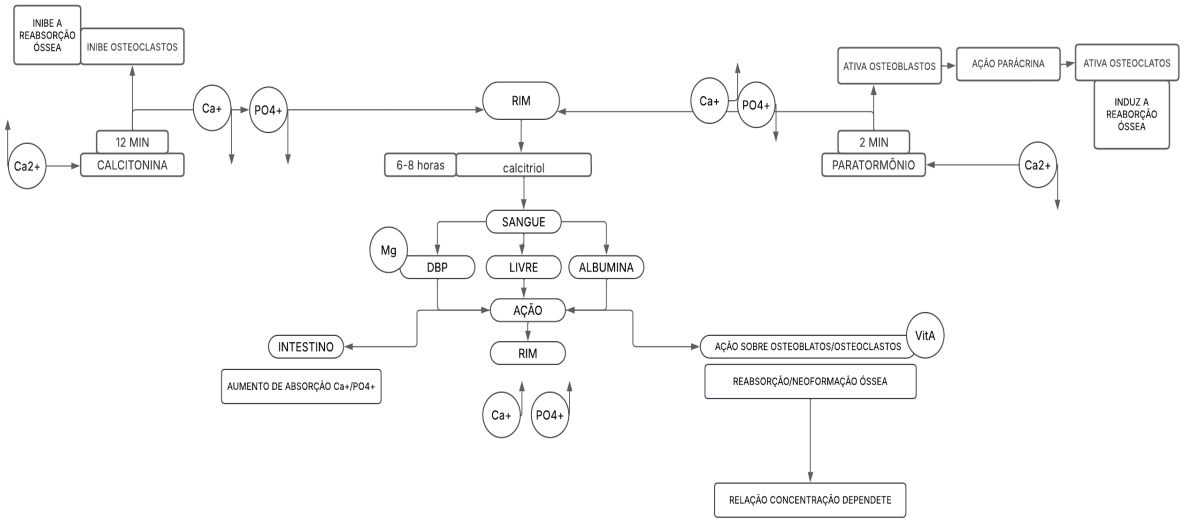

Figura 5. Efeito Hormonal sobre células ósseas. Fonte: Própria autoria.

Pesquisa realizada pela Universidade de Medicina de Ribeirão Preto, em 2.018, comprovou que ratos submetidos a restrições alimentares apresentaram diminuição da massa corporal, alteração dos parâmetros macroscópicos dos fêmures e alterações fenotípicas do calo ósseo (atraso na proliferação e diferenciação celular, menor disposição de colágeno e osso neoformado, redução na área e densidade do calo, diminuição do volume tridimensional, deterioração da microestrutura, menor resistência ao esforço mecânico de torção), além da redução da expressão gênica relacionada à osteoblastogênese (RUNX2 e Col1a1). Em outras palavras, a restrição alimentar afetou negativamente a consolidação óssea, com atraso na formação do calo ósseo pós-fratura que ainda apresentava qualidade morfogênica ruim. (BOTEGA, 2.018). De certa, é criterioso pontuar que, apesar de veganos serem mais propensos a desenvolverem desnutrição, pacientes que possuem alimentação desbalanceadas também podem desenvolver distúrbios metabólicos, dentre eles, alteração no metabolismo ósseo.

Como os implantes são inseridos no tecido ósseo, uma das formas de explicar o processo de osseointegração é considerá-lo como fenômeno semelhante ao mecanismo de reparação óssea decorrente de injúrias. Suas etapas básicas de reparo são semelhantes a maioria dos tecidos. Logo, os aspectos primordiais da osseointegração antecedem à formação óssea. O entendimento da biologia óssea básica fornece subsídios para uma análise racional acerca de quais superfícies de implantares são as mais adequadas a serem usadas, enquanto orienta a

compreensão de eventuais problemas que possam surgir após sua inserção. (MENDES, 2.016)

Diversos fatores podem contribuir para que implantes orais falhem. Existem três classes de fatores primordiais associados ao insucesso: hospedeiro (osteoporose, deficiência de vitamina, diabetes melito não controlado), condição local (higiene oral deficiente, fumo, etilismo, radioterapia local, qualidade e quantidade óssea; reabsorções e defeitos ósseos) e condição cirúrgica (ausência de estabilidade primária, aquecimento durante a fresagem, aposição de implante em sítio ósseo contaminado). As falhas são classificadas entre precoce e tardia.

A falha precoce, decorrente da não osseointegração, ocorre algumas semanas ou meses após a instalação dos implantes e antes da reabilitação protética. Quando ocorre, diversos critérios passaram a ser investigados com foco não somente nos implantes, mas também nos fatores que possam ter comprometido a homeostasia e cicatrização do tecido ósseo. Por outro lado, em geral, as falhas implantares tardias estão associadas à carga excessiva e/ou a infecção local (mucosite peri-implantar e peri-implantite). (BUDOLA, 2018)

Como resultado do aumento da expectativa de vida, a quantidade de pacientes com necessidades especiais no atendimento em consultório odontológico e hospitalar é cada vez maior, e o cirurgião-dentista deve estar preparado para atendê-los. Sem sombra de dúvidas, as enfermidades sistêmicas mais frequentemente reconhecidas ou identificadas são hipertensão arterial, valvopatia, insuficiência hepática, diabetes melito, enfermidade renal, doenças pulmonares, alergias e epilepsia.

Nessa toada, indivíduos com comprometimentos relevantes exigem, via reflexa, cuidados odontológicos e médicos especializados que podem influenciar na decisão dos diferentes tempos cirúrgicos. (MAGINI, 2016). Portanto, pacientes com dietas restritivas também devem ser tratados como pacientes especiais.

Dadas as mudanças no comportamento alimentar do ser humano, a anamnese deve abordar questionamentos quanto ao tipo de alimentação praticadas pelos pacientes, no intuito de tornar possível um melhor planejamento cirúrgico que embasem o melhor momento operatório e possibilitem o deslumbramento de futuros insucessos.

5 CONCLUSÃO

A alimentação vegana nos últimos anos tornou-se, sem sombra de dúvidas, uma grande angariadora de adeptos por diversos motivos. Para àqueles que se dedicam a uma dieta mais saudável, ficou claro que se trata de uma dieta com grandes chances de incorrer em alguma forma de desnutrição.

A relação entre o impacto da desnutrição sobre a osseointegração possui poucas abordagens científicas, entretanto, pesquisas retrospectivas já demonstram a robusta correlação entre perda de massa óssea e fraturas dentre praticantes de dietas veganas demonstrando cientificamente a disbiose do metabolismo ósseo. Por sim só, de modo intuitivo, tais estudos apontam para possíveis consequências sobre a osseointegração.

Até o presente momento, a literatura científica não apresenta evidências suficientes para afirmar categoricamente que a deficiência nutricional é capaz de reduzir o potencial de osseointegração ou a longevidade dos implantes. São fundamentais estudos clínicos consistentes que possam estabelecer essa relação de causa-efeito. Assim, o nível de evidência que aponta uma contraindicação relativa ou absoluta dos implantes devido a restrições alimentares ainda é muito baixo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMBROSZKIEWICZ J, Klemarczyk W, Gajewska J, Chelchowska M, Franek E, Laskowska-Klita T. The influence of vegan diet on bone mineral density and biochemical bone turnover markers. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 16(3):201–4. 2006
2. ANVISA, 2005. RESOLUÇÃO-RDC Nº 269, DE 22 DE SETEMBRO DE 2005.
3. GINANI, F.; BARBOZA, C. A. G. - Influência da vitamina D na atividade osteoclástica em um modelo de cultura de órgãos ósseos. Bras Patol Med Lab • v. 47 • n. 6 • p. 619-623 • dez 2011
4. BORON WF, Boulpaep EL. Fisiologia Médica, 2a ed. Elsevier.2015
5. BOTEGA, I. I. Efeitos da restrição alimentar no processo de consolidação óssea de fraturas em ratos. 2018. 120f. [TESE DE MESTRADO] Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. São Paulo, 2018
6. BORUDE, S. Which Is a Good Diet—Veg or Non-veg? Faith-Based Vegetarianism for Protection From Obesity—a Myth or Actuality? Obesity Surgery, 29, 1276-1280, 2019
7. BUBOLA, J. P., Ferreira, R., Sant'Ana, A. C. P., de Rezende, M. L. R., Greghi, S. L. A., Damante, C. A., & Zangrando, M. S. R.. Vitamina D tem influência nos implantes dentários? J International Journal of Nutrology, 11(01), 001-010.
8. CABRAL, J. A. V., et al (2016). Impact of vitamin D and calcium deficiency in the bones of patients undergoing bariatric surgery: a systematic review. J ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, 29, 120- 123. 2018
9. CAMPOS, A.A.D.; GONTIJO, T.R.A.; OLIVEIRA, D.F. Fatores relacionados à perda precoce de implantes dentários. Investigação, Sociedade e Desenvolvimento, v. 11, n. 7, pág. e19411729775, 2022.
10. CARDOSO, J.L. et al., 2020. ALIMENTAÇÃO VEGETARIANA E O IMPACTO NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES. Acesso: 20/10/2024. Disponívelem:https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/3569/1/ANNA%20CAROLINA%20PERILLO%20%28ap%C3%B3s%20banca%29.pdf
11. COLNOT, C et al . Molecular Analysis of Healing at a Bone Implant Interface. Journal of Dental Research, 86(9), 862–867.(2007)
12. CHONG, W.; DAVLIAKOS, J.P.; FISCHMAN, B.; SAADOUN, A.P.; TAKACS, G. Immediate loading. Implant Dent., v.11, n.4, p.315-23, 2002.
13. CHUANGA, T. L. ; LINC, C.H.; WANGA Y. F. Effects of vegetarian diet on bone mineral density. Tzu Chi Medical Journal 2021; 33(2): 128134
14. CRAIG, J.W. Health effects of vegan diets. Am J Clin Nutr 2009;89(suppl):1627S–33S. Printed in USA. 2009 American Society for Nutrition
15. CFN (CONSELHO FEDERAL DE NUTRIÇÃO). Osteoporose e nutrição. Disponível: https://www.cfn.org.br/index.php/nutricao-na-midia/osteoporose-e-alimentacao/. Acesso em: 20/11/2024.
16. COUSSIRAT, C. et al. Vitaminas B12, B6, B9 e homocisteína e sua relação com a massa óssea em idosos. Rev. bras. geriatr. gerontol. 15 (3) • Set 2012
17. CROWE FL, Steur M, Allen NE, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans: results from the EPIC-Oxford study. Public health nutrition. 2011 Feb;14(2):340–6.

18. CUNHA, H.A; FRANCISCHONE, C.E.; FILHO, H.N.; DE OLIVEIRA, R.C. A comparison between cutting torque and ressonance frequency in the assessment of primary stability and final torque capacity of standard and TiUnite single-tooth implants under immediate loading. Int. J. Oral Maxillofac. Implants., v.19, n.4, p.578-85, 2004.
19. DAVEY G. K et al. Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33 883 meat-eaters and 31 546 non meat-eaters in the UK. Public health nutrition. 2003 May;6(3):259–69.
20. DAVIES, J.E. Understanding peri-implant endosseous healing. J Dent Educ. 67(8):932–49, 2003.
21. Dayer R, Rizzoli R, Kaelin A, Ammann P. Low protein intake is associated with impaired titanium implant osseointegration. J Bone Miner Res. 2006; 21:258-64
22. DE ARAÚJO, L. R.; ANDREOLO, J; SILVA, M. S. Utilização de suplemento alimentar e anabolizantes por praticantes de musculação nas academias de Goiânia-GO. Revista Brasileira de Ciência e Movimento, v. 10, n. 3, p. 13-18, 2008.
23. DIAS, P. F. SISTEMA RANKL/RANK/OPG E O SEU PAPEL NA REABSORÇÃO ÓSSEA NA PERIODONTITE CRÓNICA. Trabalho para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária através do INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ. Portugal, 2016.
24. FONTANA L., Shew J.L., Holloszy J..O, Villareal D.T. Low bone mass in subjects on a long-term raw vegetarian diet. Archives of internal medicine. 2005 Mar 28;165(6):684–9.
25. FREITAS, L.; VIANA, H.C. Influência da Diabetes mellitus tipo II na Osseointegração. Investigação, Sociedade e Desenvolvimento, v. 10, n. 10, pág. e236101018866, 2021
26. Fretwurst T, Grunert S, Woelber JP, Nelson K, Semper-Hogg W. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. International Journal of Implant Dentistry.v.2, n. 1, p. 1-6, 2016
27. GOMES, A V S F et al. Influence of bariatric surgery on dental implant treatment. Research, Society and Development, v. 11, n. 1, e48411125090, 2022
28. GONÇALVES, S. M. et. al. Influência da utilização dos bifosfonatos na osseointegração dos implantes dentários. Research, Society and Development, v. 9, n. 11, 2020.
29. HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica [recurso eletrônico] / John E. Hall et all. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
30. HEANEY, R.P., WEAVER, C.M., FITZSIMMONS, M.L. Soybean phytate content: effect on calcium absorption. American Journal of Clinical Nutrition, Bethesda, v.53, n.3-4, p.745-747, 1991b.
31. Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):507S-510S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.507S. PMID: 18689391.
32. JAHNEN-DECHENT W, Ketteler M. Magnesium basics. Clin Kidney J.; 5(1):i3–i14, 2012
33. JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. Histologia Básica: texto e atlas. 3°ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
34. KLACK, et al - Fatores de risco para osteoporose em uma amostra da população de atenção primária em São Paulo, Revista De Ciências Médicas E Biológicas, 20(1), 47–52. 2021

35. LANDÁZURI, R A. Efeito da dieta com deficiência de magnésio sobre a manutenção da osseointegração de implantes de titânio: análise radiográfica, densitométrica e de torque reverso. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia Araraquara. Araraquara, 2008.
36. LANG, N. P; LINDHE, J. Tratado de periodontia clínica e Implantologia oral / Niklaus P. Lang, 6° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
37. LEITE, R. F. Aspectos nutricionais da dieta vegana: revisão sobre os riscos e benefícios para a saúde. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.
38. LEITÃO et al - Protein and Amino Acid Adequacy and Food Consumption by Processing Level in Vegans in Brazil, JAMA Netw Open 2024 Jun 3;7(6):e2418226. 2024.
39. LINDHE, J. Tratado de Periodontia Clínica e lmplantologia Oral. 4° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p 787- 798.
40. LOPES, R F; FARIAS, M L F. Aspectos Genéticos, Influência do Eixo GH/IGF1 e Novas Possibilidades Terapêuticas na Osteoporose Idiopática. Rev Bras Reumatol, v. 46, n. 2, p. 110-117, mar/abr, 2006
41. MAGINI, Ricardo de Souza, Cesar Augusto Magalhães Benfatti, Júlio César Matias de Souza: Noções de implantodontia cirúrgica [recurso eletrônico]/Organizadores, Léo Kriger, Samuel Jorge Moysés, Simone Tetu Moysés ; coordenadora, Maria Celeste Morita – São Paulo: Artes Médicas, 2016
42. MARINHO, D. R. et al. Implicações da osteoporose na implantodontia. Revista Uningá, v. 24, n. 1, p. 1-10, 2017
43. MAJCHRZAK D. et al. B-vitamin status and concentrations of homocysteine in Austrian omnivores, vegetarians and vegans. Ann Nutr Metab. 50(6):485-91, 2006
44. MAROTE, S.C.F. Riscos das dietas vegetarianas [TESE DE MESTRADO]. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Portugal.2013
45. Martins, V., Bonilha, T., Falcón-Antenucci, R. M., Verri, A. C. G., & Verri, F. R. Osseointegração: análise de fatores clínicos de sucesso e insucesso. J Revista Odontológica de Araçatuba, 32(1), 26-31, 2011
46. MATSUMOTO, L. T. A., SAMPAIO, G.R., BASTOS, D.H.M. - Suplementos vitamínicos e/ou minerais: regulamentação, consumo e implicações à saúde. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 31(7):1371-1380, jul, 2015
47. MENDES, G. N. et al. Avaliação da taxa de sucesso e sobrevivência de implantes após 8 a 10 anos de função. 8º Congresso de extensão universitária da UNESP, p. 1-5, 2015
48. MENDES, V.C.; MOINEDDIN, R.; DAVIES, J.E. The effect of discrete calcium phosphate nanocrystals on bonebonding to titanium surfaces. Biomaterials, 28(32):4748–55, 2007
49. MENDES, V.C., DAVIES, J.E. A new perspective in the biology of osseointegration. Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent. vol.70 no.2,Abr./Jun. 2016
50. MENGATTO, C.M., et al. Circadian Rhythm and Cartilage Extracellular Matrix Genes in Osseointegration: A Genome-Wide Screening of Implant Failure by Vitamin D Deficiency. PLoS ONE ;6(01):e15848, 2011
51. MENDES, Vanessa Cristina; Davies, Jonh E. - Uma nova perspectiva sobre a biologia da Osseointegração. REV ASSOC PAUL CIR DENT 70(2):166-71, 2006

52. MENEZES, A. C. P., SILVA, K. C. R., ALVES, M. F. M. - Caso Clínico – Dieta Vegetariana. ACTA MSM. Rio de Janeiro. v.6, n.3, p- 175-178, março 2019
53. MENZEL, J. et al. Vegan Diet and Bone Health—Results from the Cross-Sectional RBVD Study. Nutrients 2021, 13, 685.
54. MISCH, Carl E. Implantes dentais contemporâneos.3°ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. pg: 433-450
55. MOLLY L. Bone density and primary stability in implant therapy. Clin Oral Imp Res. 2006; 17(Suppl 2):124-35.
56. MONTEIRO, M. R. P. Avaliação da Digestibilidade protéica de genótipos de soja com ausência e presença do inibidor de tripsina Kunitz e lipoxigenases. Braz. J. Food Technol., v.6, n.1, p.99- 107, 2003.
57. MONTEIRO,B S; NETO, N M A; DEL CARLO, R J. Células-tronco mesenquimais.Clínica e Cirurgia. Ciencia Rural 40 (1). Fev 2010
58. NEVES, E M S F T. Macrófago: Biologia, Diversidade e Função. Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas. Portugal, 2015.
59. OSELAME, C. S. et al. Análise da ingestão de calorias totais, cálcio e proteínas e sua relação na densidade mineral óssea em mulheres pós-menopáusicas. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, 2016; 19(4):653-660
60. PANATO, A C; ARAÚJO A V M. A RELAÇÃO ENTRE A VITAMINA D, A CALCITONINA E O PARATORMÔNIO NOS NÍVEIS DE CÁLCIO DO ORGANISMO. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Ciências Médicas e da Vida como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina no curso de Ciências Biológicas – Modalidade Médica da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2021
61. PANDEY, C., ROKAYA, D., & BHATTARAI, B. P. Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants: A Review. BioMed Research International, 1–11, 2022
62. OLIVEIRA, K.A.R et al. Nutrição nos ciclos de vida: pesquisas e avanços. Jardim do Seridó, RN : Agron Food Academy, 2022
63. PARSONS, T. J., et al. Reduced bone mass in Dutch adolescents fed a macrobiotic diet in early life. Journal of bone and mineral research 12(9):1486–94, 1997
64. PINHEIRO, L. S; MASSOLI, J. K. P.; NERES, L. L. F. G, SILVA, H. S. Determinação do teor de oxalato em alimentos e a sua influência desse íon no organismo humano. Research, Society and Development, v. 10, n. 15, e273101522622, 2021
65. PINHEIRO, T.M.M. A importância clínica da Vitamina D. [TESE DE MESTRADO] Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa. Portugal, 2015.
66. PIOVEZAN, 2018 – Saúde Óssea de Pacientes com Síndrome de Ovários Policísticos: Revisão Sistemática e Metanálise. [TESE DE MESTRADO] Universidade Federal de Santa Maria. Rio Grande do Sul , 2018
67. PNAN - Política Nacional de Alimentação e Nutrição, 2013. Acesso em 31/07/2024.Disponívelem: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_alimentacao_nutricao.pdf
68. PONTE - Veganismo: Comparação entre as informações divulgadas pela mídia leiga e as evidências científicas. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica

da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo: 2019
69. Ratner, B. D., & Bryant, S. J. Biomaterials: Where We Have Been and Where We Are Going. Annual Review of Biomedical Engineering, 6(1), 41–75. 2004
70. RIBEIRO et al, 2003 - A Osteoporose e os Distúrbios Endócrinos da Tireóide e das Gônadas. Arq Bras Endocrinol Metab 47 (3) • Jun 2003
71. ROMAN-GARCIA, P. et al. Vitamin B12–dependent taurine synthesis regulates growth and bone mass. The Journal of Clinical Investigation, vol. 124 n° 7 July 2014
72. SILVA, G. L. O. et al. Vitamina D na Implantodontia. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v.4, n.6, p. 26377-26387 nov./dec. 2021.
73. SILVA, A. C.; CAMPOS, A. C.; MOREIRA, R. W. F. Análise das intercorrências e complicações em instalação de implantes dentais - um estudo retrospectivo. Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac. vol.10 n°.4, Set./Dez. 2010
74. SILVA, M.R., SILVA, M. A. A. P. - ASPECTOS NUTRICIONAIS DE FITATOS E TANINOS. Rev. Nutr., Campinas, 12(1): 5-19, jan./abr., 1999
75. SIQUEIRA, E. M. A., MENDES, J. F. R., ARRUDA, S. F. - Biodisponibilidade de minerais em refeições vegetarianas e onívoras servidas em restaurante universitário. Rev. Nutr., Campinas, 20(3):229-237, maio/jun., 2007
76. SMITH et al, 2023 - VEGETARIANISMO: PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, MOTIVAÇÃO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE VEGETARIANOS ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO. Rev. Simbio-Logias, v. 15, n°. 23 – 2023
77. SMITH A. M.,2010. Veganism and osteoporosis: a review of the current literature. International journal of nursing practice. 12(5):302–6; 2006.
78. TONG, T.Y.N.et al. Vegetarian and vegan diets and risks of total and site-specific fractures: results from the prospective EPIC-Oxford study. BMC Medicine 18:353, 2020
79. TRIPKOVIC L., et al. Daily supplementation with 15 μg vitamin D2 compared with vitamin D3 to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial. Am J Clin Nutr. 2017 Aug;106(2):481-490.
80. UNIT – UNIVERSIDADE TIRADENTES, 2023 - Os malefícios dos alimentos ultraprocessados para o corpo. Acesso em 31/07/2024. Disponível em: https://portal.unit.br/blog/noticias/os-maleficios-dos-alimentos-ultraprocessados-para-o-corpo/
81. VARGAS, D.M., AUDÍ, L., CARRASCOSA, A. Peptídeos derivados do colágeno: novos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. Rev Ass Med Brasil 43(4): 367-70, 1997