Pesquisa da FOP revela que deficiência de vitamina D pode comprometer implantes

Tese mostra que cicatrização do material de titânio ao redor do osso pode ser afetada

LUIZ SUGIMOTO
sugimoto@reitoria.unicamp.br

Foto: Antoninho Perri

Cristiane Machado Mengatto, autora da pesquisa, em laboratório da FOP: "Havendo falha precoce de osseointegração, o implante vai apresentar mobilidade"

Odontologistas e médicos deveriam solicitar exame para medição da quantidade de vitamina D presente no sangue do paciente, antes de submetê-lo a tratamento sobre implantes dentais ou ortopédicos. Pesquisa de doutorado desenvolvida na Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP), da Unicamp, em colaboração com a Universidade da Califórnia (Los Angeles, EUA), demonstrou que a deficiência da vitamina D pode prejudicar a osseointegração – processo de cicatrização do material de titânio ao redor do osso – e levar à perda precoce do implante.

Os resultados do estudo, inéditos na literatura mundial, deram à autora Cristiane Machado Mengatto o prêmio "Arthur Frechette New Investigador", concedido pela Internacional Association for Dental Research (IADR), durante o Congresso Internacional de Odontologia realizado este ano em Miami. Em 2008, ela já havia recebido da Universidade da Califórnia o prêmio do Inaugural Research Day Award Competition pelo mesmo trabalho.

"Nosso estudo é pioneiro em verificar a influência da deficiência de vitamina D sobre a expressão dos genes do tecido ósseo durante a osseointegração. Ele abre portas para novas pesquisas nesta linha de investigação, inclusive em relação a outras patologias ósseas", afirma Cristiane Mengatto, que está na FOP desde a graduação. Na verdade, as bases para este projeto tiveram início quando a autora foi aceita como aluna de iniciação científica no Departamento de Prótese e Periodontia, onde ficou locada no mestrado e doutorado, sob orientação da professora Célia Marisa Rizzatti Barbosa.

Segundo a pesquisadora, o sucesso do implante depende da integração entre o osso e o material, que por envolver o titânio se dá de forma diferente da cicatrização óssea normal, como por exemplo, depois da extração de um dente ou de uma fratura. "Havendo falha precoce de osseointegração, o implante vai apresentar mobilidade. Já na reabertura cirúrgica para colocação do parafuso de cicatrização, verifica-se se ele poderá receber uma carga [a prótese] ou ficará inutilizado".

A autora do estudo informa que a eficácia do tratamento com implantes dentários é elevada, girando em torno dos 98%, mas que as falhas, quando ocorrem, denunciam sérios problemas, muitas vezes provocados por fatores sistêmicos, como a deficiência de estrógeno nas mulheres em menopausa, a osteoporose, o diabetes, o fumo ou alcoolismo. "É a primeira vez, entretanto, que um estudo reporta a influência da vitamina D no mecanismo de osseointegração de implantes – que menciono de maneira geral porque pode ser estendido a tratamentos ortopédicos".

Cristiane Mengatto atribui crédito a um trabalho anterior demonstrando o efeito clínico da deficiência de vitamina D, em que implantes soltavam-se mais facilmente em ratos submetidos à carência vitamínica, na comparação com animais normais. "A revisão de literatura sobre o assunto nos instigou a investigar quais genes estão envolvidos no processo. A significância do estudo era de que poderíamos atuar não apenas com uma suplementação vitamínica aos pacientes, mas também na modulação desses genes para melhorar a osseointegração".

Rastreamento

Com financiamento da Capes para um doutorado "sanduíche" vinculado ao curso de Pós-Graduação em Clínica Odontológica da FOP, a pesquisadora realizou estágio no laboratório do Weintraub Center for Reconstructive Biotecnology (centro de biotecnologia voltado à reconstrução facial da Universidade da Califórnia), orientada pelo professor Ichiro Nishimura. Lá, um implante de titânio com formato especial foi inserido no fêmur de modelos animais, divididos em quatro grupos: sem implante e que recebeu dieta normal; sem implante e com dieta pobre em vitamina D; com implante e nível vitamínico normal; com implante e dieta vitamínica pobre. "Aguardamos por duas semanas até o início da osseointegração, para então remover o implante, juntamente com o osso ao seu redor".

De acordo com Cristiane Mengatto, do osso do interior do implante extraiu-se o RNA (molécula responsável pela expressão gênica), por meio da tecnologia denominada microarranjo de DNA (ou *microarray*). "Fizemos o rastreamento de 41 mil genes do animal, bem como da expressão de cada um [se ativo ou inativo] após os 14 dias de osseointegração. A análise estatística permitiu verificar quais genes estiveram significativamente expressos nos animais normais e nos deficientes em vitamina D".

As análises trouxeram duas constatações. A primeira referente a mais de 1.400 genes que se expressaram de modo diferente, exclusivamente por causa do implante de titânio. "Observamos que esses genes participam de cinco processos principais diante da colocação do implante: aumento da formação de matriz celular; redução da resolução da inflamação e da resposta imune; aumento do controle da energia corporal e do metabolismo ósseo; aumento da angiogênese [formação de vasos sanguíneos]; e aumento da proliferação e diferenciação celular".

A segunda constatação refere-se à influência da deficiência de vitamina D no mecanismo de cicatrização. "Constatamos que os genes envolvidos nesses cinco processos importantes para a colocação do implante, quando em animais com carência vitamínica, apresentaram uma atenuação da sua expressão, ou seja, ela estava prejudicada ou reduzida. Pudemos concluir, então, que a deficiência de vitamina D influencia negativamente nesses processos, podendo alterar a osseointegração".

A autora da tese acrescenta que cada gene apresentou uma atenuação diferenciada, mas que dentre os mais de 1.400 genes, foram identificados 20 principais, com alteração acentuada da sua expressão. Como exemplo, ela cita a proteína ligante [IGFBP3] que influencia na quantidade do fator de insulina 1 no sangue. "Este fator de crescimento da insulina é responsável pelo metabolismo da fibra de colágeno, que participa da formação óssea. Vimos, portanto, a alteração de um gene que pode levar a uma modificação óssea direta ao redor do implante, prejudicando a osseointegração".

Aplicação

Cristiane Mengatto afirma que a detecção desses genes permitirá, no futuro, a sua manipulação de maneiras diversas, como para a elaboração de uma nova superfície de implante ou de um medicamento local ou sistêmico que melhore a osseointegração. "Na deficiência de vitamina D, poderemos ministrar uma suplementação vitamínica e verificar se a expressão dos genes foi melhorada, antes de o paciente receber o implante".

Mais de imediato, a pesquisadora sugere a medição do nível da vitamina em pacientes acima dos 50 anos – os que mais procuram tratamento por perda de elementos dentários e também os mais sujeitos a fraturas, sobretudo do fêmur – antes de se planejar a prótese sobre implante. "No caso de deficiência acentuada de vitamina D, conviria adiar o procedimento e encaminhar o paciente ao médico, que analisaria a indicação de uma suplementação vitamínica, mudanças de hábitos alimentares ou maior exposição ao sol".

Atualmente, antes do procedimento cirúrgico, conforme a autora da tese, o paciente é submetido a vários exames para verificação da qualidade e quantidade óssea e da saúde geral. Quanto à quantificação de vitamina D, é pedida apenas pelos médicos, por exemplo, na existência de osteoporose ou hiperparatiroidismo (outra doença associada ao nível de cálcio). "Nosso estudo traz um alerta quanto à hipovitaminose D, que é uma patologia assintomática, subdiagnosticada e subtratada. Muitas vezes, o paciente desconhece essa condição quando procura o tratamento odontológico para implante".

Autora pede mais estudos epidemiológicos no Brasil

A pesquisadora Cristiane Mengatto afirma que seu trabalho de doutorado é um primeiro alerta também para que se realizem mais estudos sobre a prevalência da deficiência de vitamina D no Brasil, que orientariam ações de saúde pública como a suplementação vitamínica no leite, manteiga e outros alimentos, atingindo principalmente os idosos. "São pouquíssimos os trabalhos brasileiros a respeito, talvez por causa de um pré-conceito de que vivemos num país ensolarado e, por isso, nossa população não é afetada pelo problema".

Entretanto, a autora da pesquisa informa sobre um artigo publicado este ano na revista *Osteoporosis International*, que aponta uma prevalência em torno de 50% de deficiência de vitamina D na América Latina (incluindo países como Brasil, Chile, México e Argentina), o que representaria um problema de saúde pública. "O *paper* sugere que já está na hora de darmos atenção à hipovitaminose D, visando ao combate ou prevenção contra osteoporose, hipoparatiroidismo, câncer e outras patologias que podem estar a ela associadas".

Entre as raras pesquisas no Brasil, há uma realizada no Sudeste, verificando alta deficiência da vitamina em idosos, principalmente mulheres, e também em pacientes institucionalizados. "São necessários outros estudos epidemiológicos que nos deem ideia da extensão real desta hipovitaminose, como por exemplo, se é menos prevalente no Norte por causa do sol, e mais prevalente no Sul devido à pouca incidência dos raios solares, especialmente durante o inverno. Em idosos, talvez a prevalência seja a mesma".

Segundo Cristiane Mengatto, a preocupação com a deficiência de vitamina D motivou muitos estudos nos países desenvolvidos, cujos governos já tomaram as devidas medidas para a suplementação em alimentos. "Um resultado bastante interessante é que, mesmo nos países mais ao norte, onde se esperava que esta deficiência fosse maior, a prevalência foi reduzida em vista das ações de saúde pública".