

## O papel da vitamina D<sub>3</sub> e da osteocalcina no metabolismo ósseo: uma análise necessária para se otimizar a osseointegração

### *The role of vitamin D<sub>3</sub> and osteocalcin in the bone metabolism: a necessary analysis to optimize the osteointegration*

Glacio Avolio\*  
Cynthia M.A. Brandão\*\*  
Jefferson Xavier de Oliveira\*\*\*  
Cláudio Costa\*\*\*\*  
Gilberto Alonso\*\*\*\*\*

#### Resumo

A necessidade de uma melhor compreensão do metabolismo ósseo tornou-se crescente na Odontologia. O advento da implantodontia demandou a busca por boas condições de tecido ósseo visando à colocação de implantes osseointegráveis e também pela necessidade de preparo prévio de leitos receptores em áreas que necessitam de enxerto ósseo até as grandes reconstruções no campo da cirurgia buco-maxilo-facial que buscam reconstruir estruturas ósseas perdidas decorrentes de trauma ou de destruição tumoral tendo como área doadora a região ilíaca. A osteocalcina, produto da ação osteoblástica, intimamente relacionada à mineralização da matriz óssea tem sua ação estimulada pela vitamina D<sub>3</sub> e é imprescindível para o processo de mineralização do tecido ósseo. Neste trabalho procurou-se fazer uma revisão dos aspectos mais importantes relacionados à atuação destas duas substâncias no metabolismo ósseo.

Palavras-chave: Osso e ossos/metabolismo; Remodelação óssea, Calcificação fisiológica; Osteocalcina; Vitamina D; Implantes dentários

#### Abstract

*The need of a better understanding of the bone metabolism became growing in Dentistry. The coming of the implantology demanded the search for good conditions of bone tissue seeking to the placement of implants and also for the need of previous preparation in order to receive bone grafts in areas that need bone to great reconstructions in the field of maxillofacial surgery which looks upon to rebuild bone structures lost by trauma or tumoral damages, which tends as donor area, the iliac bone. The osteocalcin, product of the osteoblastic action, intimately related to the mineralization of the bone matrix, keeps its action stimulated by the vitamin D<sub>3</sub> and is indispensable for the process of the bone tissue mineralization. This paper intend to a revision of the most important aspects related to the performance of these two substances in the bone metabolism.*

*Key words: Bone and bones/metabolism; Bone remodeling; Calcification, physiologic; Osteocalcin; Vitamin D; Dental implants*

## Introdução

O objetivo deste trabalho é fazer uma análise dos principais fatores envolvidos no processo de mineralização do tecido ósseo destacando a ação metabólica de duas importantes substâncias envolvidas no metabolismo ósseo que são a osteocalcina e a vitamina D<sub>3</sub> além de evidenciar a inter-relação entre estas duas importantes substâncias relacionadas ao metabolismo ósseo cujas deficiências podem interferir com o processo de osseointegração e homeostasia do tecido ósseo.

O fisiologista americano Walter Cannon cunhou o termo

Homeostase em 1932 para designar o conjunto de mecanismos fisiológicos que o organismo faz para manter a constância do meio interno a fim de garantir a manutenção das funções básicas.

A homeostasia do tecido ósseo reveste-se de fundamental importância para a manutenção das atividades vitais do organismo, além de contribuir para a compreensão da manutenção das funções básicas do esqueleto que são mecânica, protetora e metabólica. O elemento químico cálcio, é um dos principais constituintes de sua organização, e tem no esqueleto sua principal fonte de reserva, cuja ausência tornaria inviável a vida como co-

\* Mestre em Cirurgia e Traumatologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP). Doutorando pelo Departamento de Diagnóstico por Imagem da Universidade Estadual Paulista (Unifesp). E-mail: glacioavolio@ig.com.br

\*\* Médica Colaboradora do Ambulatório de Osteoporose da Disciplina de Endocrinologia da Unifesp.

\*\*\* Professor Adjunto da Disciplina de Imagiologia Dento-Maxilo-Facial da Universidade Paulista (UNIP). Professor Associado da Disciplina de Radiologia da FOUSP.

\*\*\*\* Professor Titular da Disciplina de Imagiologia Dento-Maxilo-Facial da UNIP. Professor Associado da Disciplina de Radiologia da FOUSP.

\*\*\*\*\* Chefe do Departamento de Medicina Nuclear do Hospital São Paulo da Unifesp.

nhecemos. Basta lembrar que o cálcio participa de forma efetiva de muitos processos bioquímicos do corpo humano como a contração dos músculos, que graças ao influxo de íons cálcio através da membrana celular, por meio de canais iônicos do mesmo nome, permite a interação de moléculas de actina e miosina resultando na contração muscular. Deve-se lembrar de forma especial o músculo cardíaco que também é operado por canais iônicos de cálcio, sem os quais sua contração não aconteceria<sup>7,17</sup>. Inúmeros outros processos que requerem a participação do cálcio podem ser mencionados, como a coagulação sanguínea e ações enzimáticas diversas o que torna fácil deduzir que ao longo de nosso processo evolutivo mecanismos adaptativos diversos foram obrigatoriamente desenvolvidos e selecionados a fim de garantir sua homeostasia assegurando a sobrevivência da espécie humana.

O tecido ósseo mantém intensa e intermitente atividade metabólica alternando processos de reabsorção e formação os quais promovem constante remodelação<sup>25-26</sup>. Reabsorção e formação são eventos acoplados e interdependentes onde a prevalência de um sobre o outro resultará em ganho ou perda de massa óssea<sup>7,23</sup>.

Por sua vez, a remodelação do tecido ósseo exige constante substituição de seus componentes onde fatores hormonais diversos, como aqueles mediados pelo paratormônio (PTH) e o calcitriol (vitamina D<sub>3</sub>) são participantes deste processo homeostático. Vários fatores podem alterar este equilíbrio modificando o *turnover* ósseo, como a depleção estrogênica verificada no climatério, a administração de corticóides por períodos prolongados e a administração de fármacos que inibem a reabsorção osteoclástica, como os bisfosfonatos largamente empregados no tratamento da osteoporose e na calcemia maligna decorrente de metástases ósseas entre outros<sup>1,13</sup>.

### Composição do tecido ósseo

Podem ser reconhecidas duas fases na constituição óssea. Uma dita inorgânica que representa cerca de 70% do peso ósseo e outra orgânica denominada de matriz óssea extracelular ou matriz osteóide.

Cerca de 95% da fase inorgânica está organizada na forma de cristais de hidroxiapatita, Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>, os quais apresentam forma alongada e hexagonal além de fosfato e carbonato e os 5% restantes são constituídos por substâncias diversas<sup>23</sup>. A fase orgânica, ou matriz osteóide tem no colágeno tipo I seu principal representante respondendo por cerca de 90% das proteínas ósseas presentes na matriz e cerca de 15% de proteínas ditas não colágenas onde a osteocalcina é a mais abundante deste grupo<sup>3,15,23</sup>.

### Células do tecido ósseo

Células ósseas representadas por osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, participam desse processo de homeostasia óssea, que mediante a ação de estímulos ambientais diversos como os de natureza mecânica, elétrica, química e magnética são percebidos por receptores localizados na membrana das células e os transmitem

para seu interior através do citoplasma até alcançarem o núcleo induzindo, por mecanismo complexo, resposta a tais estímulos<sup>23</sup>.

Osteoblastos, originários de células mesenquimais primitivas, respondem pela elaboração de todos os componentes da matriz óssea além de secretarem a fosfatase alcalina<sup>15,22</sup> necessária à alcalinização do meio, pois favorecerá a deposição de minerais.

Quando cessam sua fase produtiva, os osteoblastos assumem morfologia diferente da fase cubóide anterior e tornam-se mais achatados recobrendo a substância osteóide, agora mais delgada, sendo nesta fase denominados de *lining cells*<sup>16,19</sup>.

Os osteoblastos elaboram todas as proteínas da matriz óssea sendo a osteocalcina ou *bone Gla protein* (BGP) a proteína não-colágena mais abundante da matriz óssea e é característica de tecidos calcificados<sup>9,23</sup> embora outras proteínas também sejam secretadas em menor quantidade como a osteopontina, sialoproteína óssea, fibronectina, vitronectina, a glicoproteína ácida óssea, trombospondina e que atuam na adesão das células ósseas junto à superfície óssea<sup>23</sup>. Além das proteínas acima descritas também são secretados pelos osteoblastos importantes fatores de crescimento como o fator transformador TGF-β1 (*transforming growth factor-beta*) e o IGF (*insulin-growth factor*) que exercem uma ação parácrina e autócrina concomitante<sup>22</sup>.

### Osteocalcina (OC)

A OC é uma proteína secretada por osteoblastos maduros, condrócitos hipertrofiados e odontoblastos e possui seu gene localizado no cromossoma 1 (1q25-q31) sendo constituída por uma seqüência de 49 aminoácidos cujas posições 17, 21 e 24 (Figura 1) são ocupadas pelo ácido γ-carboxiglutâmico (Gla) que é responsável pela fixação do cálcio e da hidroxiapatita<sup>9</sup> na matriz extracelular o que equivale a dizer que é responsável pela efetiva mineralização que se verifica no tecido ósseo<sup>16</sup>. Resíduos γ-carboxiglutamil são formados após γ-carboxilação pós-traducional do resíduo glutamil onde a vitamina K<sub>1</sub> constitui co-fator essencial para ocorrência de tal processo que permitirá a mineralização da matriz depositada<sup>9</sup>.

Estudos *in vitro* e *in vivo*, indicam ainda, ter participação no recrutamento e diferenciação osteoclástica mas outras funções ainda precisam ser esclarecidas<sup>4</sup>.

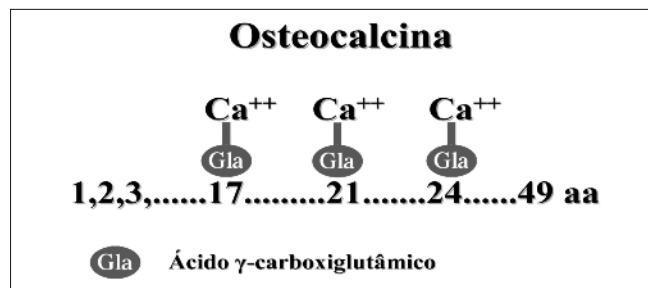


Figura 1. Esquema que representa a molécula de osteocalcina formada por uma seqüência de 49 aminoácidos sendo que as posições 17, 21 e 24 são ocupadas pelo ácido γ-carboxiglutâmico

Sabe-se que a OC é totalmente destruída quando sob ação de enzimas osteoclásticas não sendo portanto útil como marcador bioquímico de reabsorção óssea. Apesar de originar-se da matriz óssea, pequenas porções podem ganhar a circulação sanguínea e serem hidrolizadas no fígado e rim por metaloproteases tornando sua vida plasmática bastante curta, embora possam ser identificadas por métodos bioquímicos de análise nas suas diversas formas moleculares circulantes. Assim teremos distribuídas: forma intacta cerca de 36%, contendo um fragmento aminoterminal grande 1-43 (40%) e fragmentos menores contendo frações de aminoácidos de 1-19, 20-43 e 29-49 representam (34%) cuja excreção é dependente da função renal de modo que valores acima do habitual podem ser encontrados quando a filtração pelos túbulos renais estiver comprometida<sup>6</sup>.

É interessante notar que sua liberação está condicionada a um ciclo circadiano fazendo com que a reabsorção seja maior durante a noite<sup>5,20</sup> com pico às 4 horas e nadir às 17 horas com uma diferença de aproximadamente 15%<sup>21</sup>. Seus valores acham-se acima das concentrações normais na doença de Paget e no hiperparatireoidismo primário<sup>6,8</sup>.

O interesse pela OC explica-se por sua relação com o processo de mineralização do tecido ósseo mas este fato não pode ser analisado isoladamente sem a participação da vitamina D<sub>3</sub>.

### O papel da vitamina D<sub>3</sub>

A vitamina D representa uma família de esteróides classificada como seco-esteróide, e desempenha relevante papel na absorção do cálcio. É conceitualmente considerada um hormônio, não somente porque agirá em local distante de onde ocorreu sua síntese, mas também porque necessita de conversão bioquímica para se tornar biologicamente ativa<sup>18</sup>. Sua síntese inicia-se na pele pela fotolização do 7-dehidrocolesterol em hidroxivitamina D<sub>3</sub> (calciferol), constituindo a pré-vitamina D<sub>3</sub>, pela ação da radiação ultra-violeta (UVB), cujos comprimentos de onda úteis à reação estão na faixa de 295-315 nm. Este sub-produto alcançará o fígado onde sofrerá sua primeira hidroxilação, na posição 25 formando a pró-vitamina D<sub>3</sub>, denominada de hidroxivitamina D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] sendo posteriormente levada a concluir sua síntese no rim onde acontecerá a segunda hidroxilação, agora na posição alfa (1) por ação da enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase presente na mitocôndria das células do túbulo proximal, formando a 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] também conhecida como calcitriol. Este composto final age favorecendo a absorção de cálcio proveniente da alimentação pelo intestino delgado. Uma alfa globulina cuja estrutura assemelha-se à da albumina denominada calbindina participa deste processo, embora outras proteínas também participem deste processo de absorção junto dos enterócitos<sup>23</sup>.

Bellido *et al.*<sup>2</sup> (1993) observaram em seus estudos que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> é capaz de induzir a diferenciação de células estromais para células osteoblásticas sendo que as células estromais apresentam receptores para PTH e 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

Fato importante a ser mencionado é que a OC tem sua síntese estimulada pela 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (calcitriol) sendo que a vitamina K<sub>1</sub> constitui um cofator essencial para que ocorra a  $\gamma$ -carboxilação pós-traducional do resíduo glutamyl que formará os resíduos  $\gamma$ -carboxiglutamil<sup>10</sup>. Este fato parece ser suficiente para justificar a necessidade de serem considerados os níveis de vitamina D<sub>3</sub> presentes no organismo toda vez que se pensar em metabolismo ósseo.

### Implicações clínicas

Os processos acima descritos são responsáveis por importantes implicações clínicas que precisam ser observadas, principalmente quando se considera o processo de osseointegração o qual é dependente de resposta óssea. Assim, pacientes com baixa exposição solar e baixa ingestão de leite e seus derivados podem apresentar alterações ósseas relacionadas ao metabolismo do cálcio. Pacientes etilistas e os que fazem uso de anticonvulsivantes merecem ser melhor avaliados tendo em vista que tais substâncias elevam significativamente o número de citocromos P450 microsossomais hepáticos que promovem uma maior degradação da vitamina D<sub>3</sub>, além de interferir com o mecanismo de hidroxilação, que deverá ocorrer neste órgão antes de chegar no rim. Isto implicará em níveis séricos mais baixos de vitamina D<sub>3</sub> levando a uma menor absorção de cálcio a nível intestinal com conseqüente redução na oferta deste mineral para o tecido ósseo<sup>11,24</sup>.

A falta de exposição solar constitui outro importante fator que pode contribuir para a má absorção de cálcio no intestino devido à não ativação da pró-vitamina D na pele pelos fótons de radiação UVB. Estes fótons podem ser também impedidos de penetrarem na epiderme pelos filtros de proteção solar impedindo sua absorção pelas duplas ligações conjugadas em C<sub>5</sub> e C<sub>7</sub> do 7-dehidrocolesterol.

Acrescente-se ainda, o fato de que com o progredir da idade<sup>12</sup> a pele perde eficiência em fotolizar dehidrocolesterol em hidroxivitamina D<sub>3</sub> devendo ser corrigida tal deficiência por preparações laboratoriais, sempre que não houver contra-indicação. Assim, devem ser administradas doses de vitamina D ao paciente geralmente nas titulações habituais de 1.000 UI/dia ou em dose única semanal de 7.000 UI, consideradas doses fisiológicas, lembrando-se sempre tratar-se de substância lipossolúvel, capaz de fazer depósito em tecido gorduroso e que portanto cuidados para se evitem os efeitos indesejáveis da superdosagem devem ser observados. Autores como Mulligan e Sobel<sup>14</sup> (2005) sugerem que: "os dentistas deveriam saber recomendar doses de cálcio e vitamina D para cada grupo etário e promoverem orientação de uso adequado destes produtos ao seus pacientes."

### Discussão

Conforme exposto, muitos fatores estão envolvidos no processo de mineralização<sup>23</sup> do tecido ósseo mas a relação entre a vitamina D<sub>3</sub><sup>9,23</sup> e a OC<sup>4,9,16</sup> é estreita e reveste-se de suma importância quando se consideram ações dependentes do metabolismo ósseo cujas deficiências nem

sempre podem ser reveladas por análises radiográficas e exames pré-operatórios de rotina os quais não contemplam uma análise da condição metabólica do tecido ósseo<sup>9,14</sup>, principalmente quando se esperam reparações teciduais<sup>1,10,24-26</sup> envolvendo enxertos de osso autógeno provenientes de grandes áreas doadoras<sup>7</sup>, no âmbito da cirurgia buco-maxilo-facial como as da região ilíaca comumente utilizados nas reconstruções<sup>15,22</sup> dos maxilares decorrentes de trauma diverso ou destruição óssea extensa causada por tumores. Considerar os níveis de vitamina D<sup>12,18</sup> do organismo parece fundamental para a obtenção de reparações ósseas com qualidade, comumente referida, quando se consideram a microarquitetura, a mineralização e as propriedades mecânicas<sup>19,21</sup> além de poder conter a chave para a otimização do processo de osseointegração.

## Conclusões

Quando se pensa em ações dependentes do metabolismo ósseo deve-se considerar os diversos fatores que interferem com a mineralização da matriz óssea devendo, portanto, considerar:

1. A possibilidade de ocorrência de doença óssea sistêmica metabólica como a osteoporose.
2. O uso crônico de fármacos inibidores de remodelação óssea como os bisfosfonatos, corticóides e anticonvulsivantes.
3. Fatores nutricionais como o nível de ingestão diária de cálcio.
4. Os níveis de exposição solar.
5. Os níveis plasmáticos de vitamina D.

## Referências

1. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of the 10 cases. *J Oral Pathol Med*. 2005;34:120-3.
2. Bellido T, Girasole G, Passeri G, Yu XP, Mocharla H, Jilka RL *et al*. Demonstration of estrogen and vitamin D receptors in bone marrow derived stromal cells: up-regulation of the estrogen receptor by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. *Endocrinology*. 1993;133:553-62.
3. Bouillon R, Vanderschueren D, Van Herck E, Nielsen HK, Bex M, Heys W *et al*. Homologous radioimmunoassay of human osteocalcin. *Clin Chem*. 1992;38:2055-60.
4. Chenu C, Colucci S, Grano M, Zigrino P, Barattolo R, Zamboni G *et al*. Osteocalcin induces chemotaxis, secretion of matrix proteins and calcium-mediated intracellular signaling in human osteoclast-like cells. *J Cell Biol*. 1994;127:1149-58.
5. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. I. Theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. *Am J Med*. 1993;95:115-16S.
6. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;Suppl 16:S2-17.
7. Ganong WF. Fisiologia médica. São Paulo: Atheneu; 1973. p.36-9.
8. Heshmati HM, Riggs BL, Burritt MF, McAlister CA, Wollan PC, Khosla S. Effects of the circadian variation in serum cortisol on markers of bone turnover and calcium homeostasis in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1998;83:751-7.
9. Ishimoto SK, Price PA. Secretion of the vitamin K-dependent protein of bone by rat osteosarcoma cells: evidence of an intracellular precursor. *J Biol Chem*. 1980;255:6579-83.
10. Lee AJ, Hodges JS, Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Am Clin Biochem*. 2000;37:432-46.
11. Livingston S, Berman W, Pauli LL. Anticonvulsant drugs and vitamin D metabolism. *JAMA*. 1973; 224:1634-5.
12. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest*. 1985;76:1536-8.
13. Marx RE, Stern D. Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment. Chicago: Quintessence; 2003.
14. Mulligan R, Sobel S. Osteoporosis: diagnostic testing, interpretation, and correlations with oral health-implications for dentistry. *Dent Clin North Am*. 2005;49:463-84.
15. Nijweide PJ, Vant'Hof R. Cell biology of bone: lineage, cell-cell interactions, cytokines. *In: Bijvoet OLM, Fleish HA, Canfield RE, Russell RGG, editors. Bisphosphonate on bones. Amsterdam, Elsevier; 1995.*
16. Owen TA, Aronow M, Shalhoub V, Barone LM, Wilming L, Tassinari MS *et al*. Progressive development of the rat osteoblast phenotype in vitro: reciprocal relationships in expression of genes associated with osteoblast proliferation and differentiation during formation of the bone extracellular matrix. *J Cell Physiol*. 1990;143:420-30.
17. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 236-7.
18. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med*. 1989;320:980-91.
19. Rodan GA, Rodan SB. The cells of bone. *In: Riggs BL, Melton III LJ, editors. Osteoporosis – etiology, diagnosis and management. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1995. p.1-39.*
20. Sarainen S, Tähtelä R, Laitinen K, Karonen SL, Välimäki MJ. Nocturnal rise in markers of bone resorption is not abolished by bedtime calcium or calcitonin. *Calcif Tissue Int*. 1994;55:349-52.
21. Saraiva LG, Lazaretti-Castro M. Marcadores bioquímicos de remodelação óssea na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002; 46(1):72-8.
22. Spooncer E, Heyworth CM, Dunn A, Dexter TM. Self-renewal and differentiation of interleukin-3-dependent multipotent stem cells are modulated by stromal cells and serum factors. *Differentiation*. 1986;31:111-8.
23. Szejnfeld VL. Composição e organização do osso. *In: Szejnfeld VL, organizadora. Osteoporose – diagnóstico e tratamento. São Paulo: Sarvier; 2000. p.3-19.*
24. Theodore JH, Barry AH, Cheryl RS, John GH Jr. Anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N Engl J Med*. 1972; 287:900-4.
25. Timiras PS. Aging of the skeleton, joints and muscles. *In: Timiras PS, editor. Physiological basis of aging and geriatrics. 2ª ed. Boca Raton: CRC Press; 1994. p.259-72.*
26. US Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; Sept 2002. [Accessed July 3, 2004]. Available at://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/osteoporosis/osteorr.htm

Recebido em 1/12/2006

Aceito em 14/2/2007