



Suplementação de colágeno e vitamina D no tratamento da osteoporose e artrite reumatoide

Collagen and vitamin D supplementation in the treatment of osteoporosis and rheumatoid arthritis

Daniele Rodrigues da Silva¹, Maria Luiza Honorato Leite², Vitória Bezerra Nogueira³, Anúbes Pereira de Castro⁴ e Luciana Moura de Assis⁵

v. 3/ n. 2 (2020)
Julho/Dezembro

Aceito para publicação em
28/08/2020.

¹Residente da ênfase de Saúde da Família e Comunidade pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba –FCM, dani1108@outlook.com;

²Graduanda do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande- UFCG, maluhonoratoleite@gmail.com;

³ Residente da ênfase de Saúde Coletiva da Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará, vitoriabnogueira@hotmail.com;

⁴Doutora da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, anubescastro@gmail.com

⁵Doutora pelo Curso de Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia - UFBA, lu_moura_2002@yahoo.com.br.



www.editoraverde.org/portal/revistas/index.php/revis/index

Resumo

Introdução: O envelhecimento é um processo natural que torna o corpo humano mais vulnerável a doenças e agravos como a diminuição da densidade mineral óssea e degradação de estruturas osteoarticulares. **Objetivo:** Mostrar a relevância da suplementação de colágeno em conjunto com a vitamina D (vit D) no tratamento da osteoporose e artrite reumatoide. **Metodologia:** Trata-se de um artigo de revisão da literatura de caráter exploratório, utilizados como critérios de inclusão os estudos disponíveis gratuitamente em português, inglês e espanhol e publicações no período de 2010 a 2019. Foram excluídos os artigos repetidos nas bases de dados e que não abordavam o objetivo do estudo. **Resultados:** Durante a formação do tecido ósseo diversas células são ativadas por meio da expressão gênica, fatores de crescimento, citocinas. Além desses, o colágeno e a vit D são essenciais nesse processo, promovendo a fixação do cálcio na matriz óssea e regulando o fluxo desse íon por meio da osteoclastogênese, respectivamente; no entanto, a utilização do colágeno concomitante a vit D é pouco considerada pelos tratamentos farmacológicos, levando em conta os seus benefícios. **Considerações finais:** Diante o exposto, é notório que a suplementação tanto de colágeno quanto de vit D são essenciais na terapêutica da osteoporose e da AR. Compreender os mecanismos do tecido ósseo é fundamental para inserir o colágeno na terapêutica dessas doenças. No entanto, estudos nessa área ainda são escassos, sendo necessário novas pesquisas sobre o uso conjunto do colágeno e vit D visando diminuir os riscos de fármacos em demasia.

Palavras-chave: colágeno, colecalciferol, osteoporose, doença autoimune, terapêutica.

Abstract

Introduction: Aging is a natural process that makes the human body more vulnerable to diseases and conditions such as decreased bone mineral density and degradation of osteoarticular structures. **Objective:** To show the relevance of collagen supplementation in conjunction with vitamin D (vit D) in the treatment of osteoporosis and rheumatoid arthritis. **Methodology:** This is an exploratory literature review article, used as inclusion criteria the studies available for free in Portuguese, English and Spanish and publications from 2010 to 2019. Articles repeated in the databases that did not address the objective of the study were excluded. **Results:** During the formation of bone tissue, several cells are activated through gene expression, growth factors, cytokines. In addition to these, collagen and vit D are essential in this process, promoting the fixation of

calcium in the bone matrix and regulating the flow of this ion through osteoclastogenesis, respectively, however the use of collagen concomitant with vit D is little considered by treatments. pharmacological drugs taking into account their benefits. Final considerations: Given the above, it is clear that supplementation of both collagen and vit D are essential in the treatment of osteoporosis and RA. Understanding the mechanisms of bone tissue is essential to insert collagen in the treatment of these diseases. However, studies in this area are still scarce, and further research is needed on the joint use of collagen and vit D in order to reduce the risks of drugs too much.

Keywords: collagen, cholecalciferol, osteoporosis, autoimmune disease, therapeutics.

1. Introdução

Diante do processo de envelhecimento o corpo humano torna-se cada vez mais vulnerável a doenças e agravos, em virtude deste processo natural, cumulativo e irreversível caracterizado por modificações morfológicas e funcionais que atinge todo o organismo, causando alterações capazes de promover o adoecimento (SALES et al., 2013).

É comprovado que o envelhecimento nas mulheres contribui com a maior parcela dos números de indivíduos acometidos com doenças como osteoporose (OP) e artrite reumatoide (AR), sendo a osteoporose uma das doenças crônicas mais prevalentes da terceira idade. A partir do climatério há redução dos níveis de estrógeno o que leva a progressiva diminuição de massa óssea por meio de alterações tanto na remodelação quanto na reparação dessas estruturas (COUSSIRAT et al., 2012).

Na OP há alterações osteometabólicas caracterizada pela redução da densidade mineral óssea, com diversas complicações como dor crônica, depressão, deformidades ósseas e perda da autonomia. A AR por sua vez é uma doença autoimune designada pelo desenvolvimento de poliartrite periférica em estruturas articulares e extra-articulares como ossos e cartilagens, deformidades e rigidez matinal. Ambas provocam um aumento da fragilidade óssea e articular, elevando o risco de fraturas (BELLAN; PIRISI; SAINAGHI, 2015; LOURENCO; ROMA; ASSIS, 2017).

A OP é influenciada tanto por fatores genéticos quanto ambientais, a mesma acomete 7% de homens e 17% de mulheres, sendo a maioria dessas com idade igual ou superior a 80 anos e 30% delas pertencentes à raça branca. A AR apresenta prevalência estimada em 0,5%–1% da população brasileira, atinge indivíduos com idades acima de 25 anos, mas é predominante em idosos e em mulheres na faixa etária de 35 a 55 anos (SILVA, et al., 2017; PEREIRA, SERPA, 2015).

Diversas são as terapêuticas para ambas as patologias, no entanto classe de substâncias conhecidas por Nutracêuticos (termo derivado das palavras “nutrição” e “farmacêutica”) podem atuar tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças crônicas. O colágeno e a vitamina D são elementos que representam esse grupo, e são eficazes no tratamento tanto da OP quanto da AR, principalmente por não apresentarem efeitos adversos, sendo esta a principal característica dos compostos nutracêuticos (PORFÍRIO; FANARO, 2016).

Devido aos sinais e sintomas causados por essas doenças e as complicações provenientes delas, se faz necessário à instalação de uma terapêutica eficaz que vise à minimização de efeitos indesejáveis, tendo em vista a regressão da doença e a melhoria na qualidade de vida dos portadores. Deste modo, o presente artigo tem o objetivo de mostrar a relevância da inserção da suplementação de colágeno em conjunto com a vitamina D no tratamento da OP e AR.

2. Metodologia

Trata-se de um artigo de revisão da literatura de caráter exploratório acerca das ações do colágeno e da vitamina D no tratamento da artrite reumatoide e osteoporose. O levantamento bibliográfico ocorreu no mês de março de 2020 nas seguintes bases de dados, Bases da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) inclusas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além dessas também foram utilizadas a Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico.

A busca dos artigos se deu por meio do cruzamento dos descritores obtidos no Decs (Descritores Controlados em Ciências da Saúde), através do operador AND, “colágeno; colecalciferol, doença autoimune, osteoporose, terapêutica”. Como critérios de inclusão definiram-se: os artigos na íntegra disponíveis gratuitamente para leitura em português, inglês e espanhol nas bases de dados suprarreferidas e publicações no período de 2010 a 2019. Foram excluídos do processo investigativo os estudos repetidos nas bases de dados, e trabalhos que não abordavam o objetivo do estudo.

A metodologia do artigo deverá apresentar os caminhos metodológicos e uso de ferramentas, técnicas de pesquisa e de instrumentos para coleta de dados, informar, quando for pertinente, sobre a aprovação em comissões de ética ou equivalente, e, sobre o direito de uso de imagens.

3. Resultados e Discussão

A OP é um distúrbio osteometabólico definido pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com deterioração da integridade anatômica e estrutural do osso resultando na perda de resistência, aumento da fragilidade óssea, suscetibilidade a fraturas e conseqüentemente a quedas. Mais prevalente em idosos a OP é responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade nesse grupo populacional, que numa quantidade significativa ficam acamados devido a fraturas osteoporóticas. As deficiências de cálcio, vitamina D e de estrogênio em mulheres menopausadas são os principais contribuintes para a patogênese da OP, além de doenças e/ou condições clínicas que alteram a densidade óssea como hipertireoidismo, remoção cirúrgica dos ovários e uso de medicamentos que aumentam a taxa de perda óssea (PORFÍRIO; FANARO, 2016; MA Z et., 2019).

Componentes do tecido ósseo - o colágeno

Composto por minerais, osteócitos, osteoblastos, osteoclastos e o componente orgânico colágeno, o tecido ósseo tem como principal função resistir às forças mecânicas, promover sustentação e locomoção corporal, proteção de órgãos vitais, além disso, agir como um reservatório de cálcio para o organismo. Seu componente orgânico corresponde a cerca de 70% do volume total do tecido ósseo, sendo 95% deste valor formado por colágeno do tipo I e demais proteínas da matriz (COUSSIRAT, et al., 2012).

A formação do tecido ósseo implica numa série de eventos desde a proliferação, diferenciação e remodelação de suas células, controlados pela expressão gênica, fatores de crescimento, citocinas e hormônios. Os ossos têm sua constituição a partir de dois processos de diferenciação: a ossificação endocondral e a ossificação intramembranosa; na ossificação endocondral o tecido ósseo surge através da modificação da cartilagem, por ação de osteoblastos que promovem a mineralização desta estrutura. Por sua vez, a ossificação intramembranosa ocorre por meio da diferenciação das células mesenquimais do tecido conjuntivo em osteoblastos, que secretam moléculas de colágeno em ambos os tipos de ossificação, tais moléculas são essenciais para a deposição dos sais de cálcio na matriz óssea (GINANI; BARBOZA, 2011).

Após a polimerização das moléculas de colágeno em fibras colágenas, os osteoblastos são diferenciados em osteóides, células responsáveis pela transferência de nutrientes entre as células; após essa diferenciação, os sais de cálcio são precipitados nas fibras de colágeno, desta forma,

finalizando a formação do tecido ósseo. A dinâmica remodelação óssea é essencial para preservar a integridade, prevenir a degradação óssea e o acúmulo de células antigas e menos funcionais; este mecanismo ocorre por meio da constante deposição e absorção de cálcio, respectivamente por ação dos osteoblastos e osteoclastos (SALGADO, 2016).

Os osteoblastos atuam na formação da estrutura óssea por meio da síntese de colágeno e posterior formação de fibras colágenas, por sua vez os osteoclastos são células que atuam na absorção de sais de cálcio através de mecanismos imunológicos, regulados por interleucinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α que induzem a diferenciação de macrófagos em osteoclastos, a perfeita interação entre essas células promove o equilíbrio na formação óssea (SOUZA; ZERBINI, 2011).

As fibras colágenas se estendem principalmente ao longo das linhas de força de tensão e confere ao osso sua vigorosa resistência a tração, a deposição e absorção de sais de cálcio estão diretamente interligadas com a matriz colágena, na qual a mesma será produzida e desintegrada respectivamente (SALGADO, 2016).

A diminuição do colágeno no organismo em quantidades relevantes é uma das principais causas para o envelhecimento, com a diminuição dessa substância há o aumento da flacidez muscular, redução da densidade mineral óssea e fragilidade das articulações e ligamentos. A perda, tanto de cálcio como de colágeno, ocorre com o decorrer da idade; a partir de 30 anos de idade o corpo começa a perder essa proteína numa velocidade de 1% ao ano, e os íons de cálcio diminuem por volta dos 40 anos de idade, sendo este processo mais exacerbado no sexo feminino (GONÇALVES, 2015).

O colágeno é uma proteína encontrada em diversos tecidos corporais como o tecido conjuntivo, ósseo, cartilagem, humor vítreo, pele, pulmões e sistema vascular, fibrilas de ancoramento, endotélio, fígado, rins e células tumorais. Este componente orgânico é classificado em mais de 19 tipos diferentes que confere as seguintes propriedades: rigidez, solidez e estabilidade (ADRIAENSSENS, 2015). De acordo com Porfírio e Fanaro (2016) O colágeno tipo I representa a maior parcela da composição óssea, 25% da proteína total do corpo e está presente na composição do tecido ósseo; a síntese dessa substância estimula a ação das células osteoblásticas melhorando a densidade mineral óssea e redução de células osteoclásticas.

A vitamina D

Além de promover a sustentação e locomoção do corpo, o osso funciona como depósito de cálcio. A vitamina D (VitD) exerce um papel primordial na regulação do fluxo desse íon; ela atua como hormônio, promovendo a absorção intestinal dos íons de cálcio, que agem como mediadores no transporte de fosfato; outra forma com que a VitD promove a armazenagem de cálcio e fosfato se dá pela diminuição da excreção renal (GUYTON; HALL, 2017).

Segundo Santos e Torres (2017) a VitD induz ao aumento da reabsorção óssea e da hipercalcemia sérica, por meio da ativação do osteoclasto. A osteoclastogênese é induzida por fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) e pelo ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL) expresso na superfície dos osteoblastos. Por sua vez osteoprotegerina (OPG) que é uma citocina também expressa pelos osteoblastos e outros tipos celulares, inibe a ligação do RANKL ao RANK, de forma a impedir a proliferação e a ativação dos osteoclastos (SANTOS; TORRES, 2017).

A VitD atua nos osteoblastos, promovendo a síntese de RANKL, a ligação na superfície óssea entre RANKL e seu receptor e a ação do M-CSF induz a osteoclastogênese, desta forma o osteoclasto produzido remodela o tecido ósseo e promove o aumento da concentração sérica do cálcio, retirando-o do osso já formado. (GINANI; BARBOZA, 2011).

A deficiência de VitD implica na inadequada mineralização ou desmineralização do esqueleto. Com a falta de cálcio sérico há o aumento da secreção do paratormônio (PTH), este provoca um aumento da reabsorção óssea para liberar cálcio para a corrente sanguínea e manter o equilíbrio nas concentrações desse íon, quando o organismo atua por meio desse mecanismo o indivíduo adquire uma condição conhecida como hiperparatireoidismo secundário. A falta da VitD aumenta o risco de desenvolvimento de osteoporose e má formação esquelética em crianças, em casos mais graves, a hipocalcemia (baixos níveis de cálcio sérico) podem causar arritmias e derrame cerebral (PETERS; MARTINI, 2014; BROULÍK, 2019).

A vitD desempenha suas funções biológicas por meio da ligação, com os receptores para vitD (RVD), expressos em várias células incluindo osteoblastos, osteoclastos, células hematopoiéticas, epitélio do intestino delgado e outras. Através dessas interações a vitD regula a formação óssea por meio de outras ações como inibição da produção de colágeno tipo 1 da síntese de OPG, aumenta a síntese de osteocalcina e de RANKL, impede a proliferação de células da paratireoide, aumenta a sensibilidade ao cálcio e a transcrição de receptores sensíveis ao íon (PETERS; MARTINI, 2014; BELLAN; PIRISI; SAINAGHI, 2015).

Suplementação de colágeno e vitamina D no tratamento da osteoporose e artrite reumatoide

O papel da vitD vai além da homeostase do cálcio, a mesma também se apresenta como importante modulador do sistema imunológico, exercendo uma ação endócrina sobre as células do sistema imune como regulação e diferenciação de macrófagos, células natural killer (NK) e linfócitos; inibição da proliferação de Th1, responsáveis pela secreção de citocinas inflamatórias e indução de Th2 célula secretora de IL-10 caracterizada por seu efeito anti-inflamatório. Diante disso a hipovitaminose D, em indivíduos geneticamente predispostos, pode desencadear o desenvolvimento de várias doenças autoimunes como diabetes melittus tipo 1, esclerose múltipla (EM), artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença inflamatória intestinal (DII) (PEREIRA; SERPA, 2013).

Prevenção e tratamento da OP

De acordo com Zerbini e Lomonte (2011) a melhora da mobilidade, o aconselhamento nutricional, tratamento de doenças associadas e diminuição dos fatores de risco são umas das principais formas de prevenir e tratar a OP através de medidas não farmacológicas.

Em geral a prática de exercícios físicos e uma alimentação adequada composta por substâncias ricas em cálcio como o leite, queijo, couve, espinafre, iorgute, brócolis e outros e também de uma nutrição constituída pelas fontes de vitD como óleo de fígado de peixe, sardinha, salmão, atum e gema de ovo, são essenciais para reposição da vitD de forma natural. Em outros países existe a fortificação de alimentos com vitD, como exemplo o leite, margarina, pães e suco de laranja. Além dessas fontes de vitD a exposição solar é bastante recomendada por profissionais da saúde pois fornece o substrato necessário para a síntese deste componente pela pele (PETERS; MARTINI, 2014).

Apesar do tratamento não medicamentoso ser eficaz, os fármacos representam a maioria das prescrições médicas, o tratamento da OP se baseia em grande parte na reposição de cálcio, vitamina D, uso de bisfosfonatos como o alendronato e risendronato, reposição estrogênica no caso de mulheres menopausadas e histerectomizadas. A terapêutica farmacológica é composta por fármacos das classes inibidores da reabsorção óssea, bisfosfonatos e estimuladores da formação óssea (ZERBINI; LOMONTE, 2011).

A terapia da OP tem como base o uso de cálcio e de vitD, como citado anteriormente a vitD é essencial para a absorção intestinal do cálcio alimentar e reabsorção tubular renal do cálcio urinário. A suplementação com ambos os nutrientes é eficaz para tratar a doença; no entanto, estudos recentes defendem a inserção do colágeno tipo 1 para uma melhor fixação do cálcio na

matriz óssea. Devido ao osso ser composto por 50% de cálcio e a outra parcela formado por colágeno, uma suplementação apenas de cálcio limitaria a reconstrução óssea (PORFÍRIO; FANARO, 2016).

Diante disso, o colágeno surgiria como tratamento alternativo, de forma a tratar os sintomas de maneira mais saudável e reduzir os efeitos colaterais dos fármacos. O colágeno tipo 1 hidrolisado é um suplemento administrado oralmente e apresenta boa absorção pelo trato gastrointestinal, sua ingestão diária aumenta a densidade óssea, através da diferenciação de osteoblastos em detrimento dos osteoclastos (ADRIAENSSENS, 2015). Segundo Liu (2015) com base em estudos clínicos sobre a suplementação de quelato de cálcio e colágeno oral apresentaram maior taxa de formação óssea do que a densitometria de pacientes em uso apenas do cálcio, desta forma o íon isolado mostrou-se não suficiente para melhora na formação óssea.

Tanto uma má alimentação como o envelhecimento podem diminuir as concentrações de colágeno no organismo da mesma forma que a perda da massa óssea acontece, desse modo, aumentando o desenvolvimento de disfunções ósseas e articulares. Posto isso, a suplementação de colágeno se faz necessária tanto pelos benefícios no tratamento da OP quanto porque a mesma tem sua produção diminuída com o decorrer da idade (PORFÍRIO; FANARO, 2016).

Prevenção e tratamento da AR

A AR é uma doença autoimune de caráter progressivo, na qual estruturas articulares e extra-articulares como ossos e cartilagens são lesionadas pela interação de vários tipos de células, incluindo macrófagos, fibroblastos, mastócitos, células T, células B, células dendríticas, e osteoclastos. Na AR o osso é destruído gradativamente pela ativação anormal de osteoclastos e sua interação com fibroblastos e linfócitos T, a cartilagem por sua vez é afetada por sinoviócitos e condrócitos que produzem enzimas que degradam esta estrutura, desta forma a AR pode ser um forte condicionante para o desenvolvimento da OP (PEREIRA; SERPA, 2013).

Em pacientes com AR a ativação dos osteoclastos por meio do RANKL é induzida pela hiperexpressão de TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-17, além desses ligantes a AR é mediada por células T dependente de antígenos, na qual desencadeiam resposta do tipo Th1; tal ativação leva a múltiplos efeitos, incluindo a estimulação de várias outras células envolvidas na inflamação (BELLAN; PIRISI; SAINAGHI, 2015).

Segundo Xiu (2016) a suplementação com vitD pode ser significativa na prevenção de doenças autoimunes, em virtude da estreita relação entre a baixa concentração de vitD e a exacerbação na resposta tipo Th1. Estudos epidemiológicos indicam que a deficiência de vitD ocorre em 30 a 63% em pessoas com AR, e seus altos níveis séricos regulam positivamente os efeitos pró-apoptóticos das citocinas TNF- α e inibe a atividade inflamatória dos macrófagos e das células T na AR. Diante disso compreende-se que a vitD não só previna as doenças autoimunes como também poderiam ser utilizados em sua terapêutica.

Outro fator que incita o uso de vitD na AR se dá ao fato de que o próprio tratamento para a doença diminui as concentrações de cálcio, devido ao uso duradouro de corticosteroides como o prednisona, um dos fármacos mais prescritos em doenças inflamatórias crônicas. Os glicocorticoides induzem a osteoporose por meio da redução de osteoblastos, osteócitos e OPG e ativação de osteoclastos. Desse modo, foi observado que apenas 5 mg/dia de glicocorticoides aumentavam em 20% o risco de fraturas (BELLAN; PIRISI; SAINAGHI, 2015).

De acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) os pacientes que utilizam corticoesteroides por um período acima de 3 meses devem iniciar uma suplementação de cálcio e vitD; além disso, o uso de fármacos como os bifosfonados deve ser avaliado em decorrência do risco aumentado para o desenvolvimento de OP (MOTA, et al, 2013).

Além dessas suplementações, o colágeno apresenta efeitos favoráveis no tratamento da AR. O consumo de colágeno hidrolisado está ligado a produção de colágeno pelos condrócitos, células da cartilagem, e do aumento da massa e densidade óssea. Uma suplementação diária de 10g de colágeno possuiria ação benéfica nas articulações danificadas, atuando na reparação da cartilagem (ADRIAENSSENS, 2015).

A terapêutica convencional da AR é eficaz, no entanto, como qualquer outro tratamento que se faz uso de fármacos há um risco aumentado para efeitos indesejáveis e até mesmo toxicidade. Desta forma, o uso de suplementação mostra-se eficaz na terapêutica da AR, tendo em vista a diminuição de efeitos deletérios causado pelas medicações (PORFÍRIO; FANARO, 2016).

4. Considerações Finais

Diante o exposto é notório que a suplementação tanto de colágeno quanto de vitD são essenciais na terapêutica da osteoporose e da AR, por apresentarem benefícios como a reposição de cálcio, reduzirem a incidência de outras doenças autoimunes e prevenirem a degradação de ossos e cartilagens.

A compreensão dos mecanismos vigentes na formação do tecido ósseo é fundamental para a inserção do uso do colágeno na terapêutica dessas doenças. Tendo em vista que tratamentos atuais para a osteoporose são voltados para reposição de cálcio e VitD, portanto desconsideram o uso do colágeno.

Levando em consideração a necessidade de uma matriz de sustentação para os íons de cálcio, a suplementação com colágeno é essencial para fixar o cálcio na matriz óssea, havendo melhor aproveitamento do cálcio ingerido, diminuindo os riscos do uso dos fármacos para tratamento da osteoporose, potencializando os efeitos do cálcio e evitando complicações do seu uso em demasia.

A concomitante utilização do colágeno e vitD melhora a taxa de formação óssea e reparação de estruturas osteoarticulares mais do que o uso do íon isolado, desta forma evidenciando certa incompletude no tratamento da osteoporose e da AR.

Estudos que contemplem a utilização do colágeno em caráter suplementar para o tratamento dessas doenças ainda são escassos, apesar dos diversos benefícios apresentados por ele. Frente a isso, é necessário novos estudos sobre a temática, além de pesquisas a nível da indústria farmacêutica que revejam a utilização em conjunto do colágeno e Vit D, visando melhores resultados nesses tratamentos.

Referências

ADRIAENSSENS, K. C. A. **Suplementação de colágeno hidrolisado e seu impacto no tratamento de osteoartrite e reumatoide: Uma revisão da literatura.** 2016. 28f. Trabalho de conclusão de curso Graduação em Nutrição. Centro Universitario de Brasília- UniCEUB, Faculdade de Ciências da Educação e da Saúde- FACES, Brasília 2015.

BELLAN, M; PIRISI, M; SAINAGHI, P. P. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do hormônio D / hormônio paratireoideo. **Rev. Bras. Reumatol**, São Paulo, v. 55, n. 3, p. 256-263, 2015.

BROULÍK, P. Sarcoporosis Is a Part of Aging. **Prague Medical Report**, [S.l.], v. 120 (2019) N. 2–3, p. 84–94, 2019.

COUSSIRAT, C. et al. Vitaminas B12, B6, B9 e homocisteína e sua relação com a massa óssea em idosos. **Rev. bras. geriatr. gerontol**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 577-585, 2012.

GINANI, F; BARBOZA, C. A. G. Influência da vitamina D na atividade osteoclástica em um modelo de cultura de órgãos ósseos. **J. Bras. Patol. Med. Lab**, v. 47, n. 6, p. 619-623, 2011.

GONÇALVES, G. R. et al. Benefícios da ingestão de colágeno para o organismo humano. **Revista Eletrônica de Biologia**. Disponível em <http://revistas.pucsp.br/index.php/reb/article/viewFile/18568/17395>. Acesso em 15 mar. 2020.

GUYTON, A. C; HALL, J. E. Guyton & Hall. **Tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

LIU, J-L. et al. A administração oral combinada de peptídeos de colágeno bovino com citrato de cálcio inibe a perda óssea em ratos ovariectomizados. **PloS one**, v. 10, n.8, p. 1-10, 2015.

LOURENCO, M. A; ROMA, I; ASSIS, M. R. Ocorrência de quedas e sua associação com testes físicos, capacidade funcional e aspectos clínicos e demográficos em pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol**, São Paulo, v. 57, n. 3, p. 217-223, 2017.

MA Z. et al. Sesamin promotes osteoblastic differentiation and protects rats from osteoporosis. **Med Sci Monit**. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6659468/>. Acesso em 13 mar. 2020.

MOTA, L. M. H. et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol**, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 158-183, 2013.

PEREIRA, P. C. D; SERPA, F. Artrite reumatoide e o seu aumento na incidência de resposta do sistema imunológico. **Revista Brasileira de Nutrição Funcional**. Disponível em <https://www.vponline.com.br/portal/noticia/pdf/a761c599b49204aa887deeb415a2b940.pdf>. Acesso em 12 mar. 2020.

PETERS, B. S. E. MARTINI, L. A. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes Vitamina D. **ILSI Brasil Internacional Life Sciences Institute do Brasil**, São Paulo, v.2, ed. 2, p. 1-24, 2014.

PORFÍRIO, E; FANARO, G. B. Suplementação com colágeno como terapia complementar na prevenção e tratamento de osteoporose e osteoartrite: uma revisão sistemática. **Rev. bras. geriatr. Gerontol**, Rio de Janeiro, v. 19, n.1, p.153-164, 2016.

SALES, J. C. S. et al. A percepção do idoso de um centro de convivência de Teresina – PI sobre a AIDS. **Rev Min Enferm**, [S.l.], v.17, n. 3 p. 620-627, 2013.

SALGADO, M. C. M. **Remodelação óssea do fêmur de ratas submetidas ao consumo de álcool e/ou à deficiência de estrógeno: análise imunoistoquímica e histomorfométrica**. 2016. 66 f. Tese (Doutorado em biopatologia bucal) - Faculdade de Ciências da Educação e da Saúde-FACES, São José dos Campos, 2016.

SANTOS, R. M. C; TORRES, C. B. B. Papel do sistema RANKL/RANK/OPG como regulador-chave da remodelação óssea durante a movimentação ortodôntica. **Jorn . Inter. Bioc.**, [S.l.], v.2, n.1, P. 31-34, 2017.

SILVA, M. D. F. et al. Avaliação da Terapia Medicamentosa de Pacientes Portadores de Osteoporose, Atendidos na Farmácia Municipal do Crato-CE. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [S.l.], v. 14, n. 3, 2018.

SOUZA, J. M. S; ZERBINI, C. A. F. Osteoimunologia: uma breve introdução. **REVISTA PAULISTA DE REUMATOLOGIA**, São Paulo, 2011, v. 10, supl. 1, p. 30-34, 2011.

XIU, G. et al. 1, 25-di-hidroxi-vitamina D3 com fator de necrose tumoral-alfa protege contra artrite reumatoide promovendo apoptose mediada por acetilização de p53 via Sirt1 em sinoviócitos. **Cell Death & Disease**, v. 7, p. 1-17, 2016.

ZERBINI, C. A. F; LOMONTE, A. B. V. Prevenção e tratamento da osteoporose. **REVISTA PAULISTA DE REUMATOLOGIA**, São Paulo, v. 10, supl. 1, p. 80-89, 2011.