

António Augusto Alves Nunes Maia

**O PAPEL DA VITAMINA D NA REMODELAÇÃO ÓSSEA EM  
IMPLANTOLOGIA**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017



António Augusto Alves Nunes Maia

**O PAPEL DA VITAMINA D NA REMODELAÇÃO ÓSSEA EM  
IMPLANTOLOGIA**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017

António Augusto Alves Nunes Maia

Jorge Pereira

**O PAPEL DA VITAMINA D NA REMODELAÇÃO ÓSSEA EM  
IMPLANTOLOGIA**

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau de  
Mestrado Integrado em Medicina Dentária*

Atestando a originalidade do trabalho,

---

(António Augusto Alves Nunes Maia)

## **Resumo**

Abordamos o conhecimento da importância da vitamina D na implantologia dentária. É do conhecimento clínico que a vitamina D que produzimos por exposição a radiação solar é benéfica para a saúde óssea, no entanto novos estudos parecem alongar o espectro de ação desta vitamina que se começa a redesenhar com um perfil diferente. Demonstrou-se que há influência benéfica para os músculos, nervos, articulações e metabolização óssea, contudo a incidência de déficit na população vem aumentando atingindo níveis preocupantes. A vitamina D pode ser vantajosa coordenando a metabolização óssea e possivelmente mediando a remodelação de osso após a colocação de um implante, no entanto os estudos são escassos e controversos no que toca aos resultados apesar da tendência ser para a avaliação, correção e suplementação quando em falta.

**Palavras-chave:** Cirurgia Oral, Colcalciferol, Osteoblasto, Osteoclasto, Implantologia e Vitamina D.

## **Abstract**

In this work we try to show the role that vitamin D takes in dental implantology. It's a clinical fact that vitamin D is beneficial for a healthy bone structure, nonetheless new studies seem to stretch the reach of this vitamin redrawing its biological role. It was shown that vitamin D had a beneficial effect on muscles, nerves, joints and bone metabolism. The numbers that show a high deficit are rising all over the population, reaching concerning levels. Vitamin D can be advantageous coordinating bone metabolization and it also may mediate bone remodeling efforts post implant placement. Studies are still scarce and controversial about a clear conclusion, but the trend appears to be to evaluate the levels and proceed to corrections with supplementations or change of habits when deficit is shown.

**Keywords:** Cholecalciferol, Oral Surgery, Osteoblast, Osteoclast, Implantology and Vitamin D.

## **Agradecimentos**

Queria agradecer a todos os que me acompanharam nesta caminhada que chega a este expoente, mas que não se termina com este trabalho. A procura do conhecimento e de fazer mais e melhor irá sempre pautar o meu desempenho. O meu especial agradecimento a minha família, pelo amor e compreensão que demonstraram em todo este percurso.

## Índice

Glossário de abreviaturas

Índice de Figuras

Índice de Tabelas

I.	Introdução	Pág. 1
	1. Metodologia	Pág. 2
II.	Desenvolvimento	Pág. 4
	1. Vitamina D e o Osso	Pág. 4
	2. Perspetiva Histórica da Implantologia Dentária	Pág. 5
	3. Valores de Vitamina D	Pág. 6
	4. Epidemiologia do Défice de Vitamina D	Pág. 8
	5. Biologia Da Remodelação Óssea	Pág. 9
	6. Regeneração Biológica e Regeneração Reparadora	Pág. 9
	7. Regeneração Óssea Pós-Cirúrgica	Pág. 10
	8. Osteogénese à Distância Vs. Osteogénese de Contacto	Pág. 10
III.	Discussão	Pág.12
IV.	Conclusão	Pág.14
V.	Bibliografia	Pág.15
VI.	Apêndices	Pág. 20

## Glossário de abreviaturas

UVB	Radiação Ultravioleta (320 – 280 nm)
VDR	Recetor de Vitamina D
DBP	Proteínas ligantes a vitamina D
P1NP	Procolagénio tipo 1
OC	Osteocalcina
CTX	Telopectido do tipo 1 do colagénio terminal C
PTH	Hormona paratiroideia
QA	Qualidade adequada
QME	Quantidade média estimada
LTM	Limite de tolerância máximo
DDR	Dose diária recomendada
7-DHC	7-Dehidrocolesterol

## **Índice de Figuras**

Figura 1 – Esquema dos efeitos da Vitamina D no Osso (6)	Pag. 5
--	--------

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 – Valores padrões de insuficiência severa ligeira valores ótimos e tóxicos de vitamina D no Homem. (16)	Pag. 7
Tabela 2 – Doses recomendadas de vitamina D pelo IOM e pelo comité de boas práticas endocrinológicas. (17)	Pag. 7-8

## I. Introdução

A vitamina D é uma das hormonas mais importantes envolvidas no crescimento do osso. Além disso, reduz os efeitos da inflamação e potencia as reações imunes naturais do indivíduo.

Inibe a síntese e a secreção da hormona da paratiroide, no osso coordena a atividade dos osteoclastos e dos osteoblastos e, no intestino aumenta a absorção do cálcio. (1)

Em implantologia, dependemos da regeneração óssea para garantirmos uma osteointegração através da formação de osso no espaço peri-implantar.

Tendo todos estes fatores em conta, o nosso conhecimento do metabolismo e efeitos que a vitamina D exerce ganham renovada relevância científica e clínica, como possível fator adjuvante na melhoria da morbilidade e taxa de sucesso da cirurgia implantar.

Recentemente uma publicação por Liu *et al.* em que se demonstra o aumento do efeito bactericida ao nível do sistema imunológico reacendeu o foco na importância da vitamina D. (2)

No seu estudo clínico Mangano *et al.* afirma que, de forma a manter um implante durante um longo período de tempo é necessário a osteointegração, existindo uma conexão direta entre a superfície do implante e o osso sem a interposição de tecido fibroso, e que uma vez atingido esse objetivo, esta interface tem de ser mantido ao longo do tempo, resultando numa fixação assintomática do implante sobre carga funcional. (3)

Contudo, apesar das taxas de sucesso serem elevadas continuam a existir casos de aparente irremediável falhanço, mesmo quando todos os cuidados foram tomados, em que o osso não integra com o implante, ou casos de infeção peri-implantar.

Estas observações aparentam indicar-nos que há um risco inerente ao próprio paciente, o que potenciou a investigação dos mecanismos regulatórios de controlo do metabolismo ósseo e de remodelação óssea, onde a vitamina D desempenha um papel fundamental. No entanto, conclui na mesma publicação, que ainda não se dispõe de

dados suficientes para fazer afirmações relacionando os níveis sanguíneos de vitamina D e a osteointegração de implantes dentários.

Fu *et al.* afirma que recentemente se comprovou os efeitos benéficos da vitamina D na cicatrização de fraturas ósseas, tanto em valores de volume como em densidade óssea. (4)

Contudo continua a ser um assunto controverso, em que a literatura aparenta estar desalinhada, o que torna mais interessante a discussão.

A escassez de artigos específicos ao tema dificulta a significância para desenhar conclusões sólidas.

Será que os valores de vitamina D são relevantes durante um processo de osteointegração de implantes dentários?

Esta é a pergunta que pretendemos responder com a conclusão deste trabalho de revisão bibliográfica, para que após a sua conclusão possamos saber como abordar o tema e quais as principais limitações com que nos deparamos.

## **1. Metodologia**

Efetou-se uma pesquisa sistemática em base de dados digitais, PubMed, Embase e B-On, inserindo como palavras-chave: *Cholcalcyferol*, Cirurgia Oral, Osteoblastos, Osteoblast, Osteoclastos, Osteoclast, Colcalciferol, Implantologia, *Implantology*, *Oral Surgery*, *Vitamin D*, Vitamina D.

Foram assim recolhidas mais de 71739 entradas até Abril de 2017.

Foram excluídas publicações que não se incidiam no tema que estávamos a querer abordar neste trabalho, publicações que tivessem sido publicadas a mais de 10 anos e também que fossem surgindo repetidamente enquanto íamos recolhendo informação.

Como critérios de inclusão foram usados artigos que abordassem o tema do estudo sobre metabolismos da vitamina D, síntese da vitamina D, metabolismo ósseo e implantologia e a sua data de publicação, dando prioridade a artigos com data de

publicação inferior a 5 anos, com vista a garantir a contemporaneidade do estado da arte nesta revisão.

Garantindo-nos no final de aplicados estes critérios, um conjunto de 20 artigos, que se encontram tabelados ao longo desta publicação, que considerámos como a fonte primária de informação para a realização do trabalho.

## II. Desenvolvimento

### 1. Vitamina D e o Osso

A vitamina D é uma proteína que promove a absorção de cálcio no intestino e regula a homeostase de fosfato nos tecidos. É também um elemento fundamental na mineralização de dentes e ossos.(4) No entanto, estamos num período em que o conhecimento relativamente a esta vitamina e aos seus potenciais benefícios está a ganhar renovada atenção em publicações e na prática clínica de muitos médicos dentistas, implantologistas.

A vitamina D3 (colcalciferol) que se encontra em circulação sistémica advém predominantemente da síntese subcutânea por influência da radiação solar (UVB) de um precursor derivado do colesterol, o 7-dehidroxicolesterol.

A vitamina D3 é então metabolizada no fígado pela enzima 25-hidroxilase e depois pelos rins pela 1-hidroxilase. O mesmo percurso metabólico acontece quando o precursor da vitamina D é vegetal (ergocalciferol), absorvida através da alimentação.

As múltiplas possíveis vantagens da vitamina D, na Medicina Dentária, aumentaram o interesse de investigação, especialmente após a descoberta de que o recetor (VDR) para a vitamina D, 1,25-dihydroxivitamina D3 (1,25(OH)2D3), se encontra presente em mais de 40 tecidos alvo. (5)

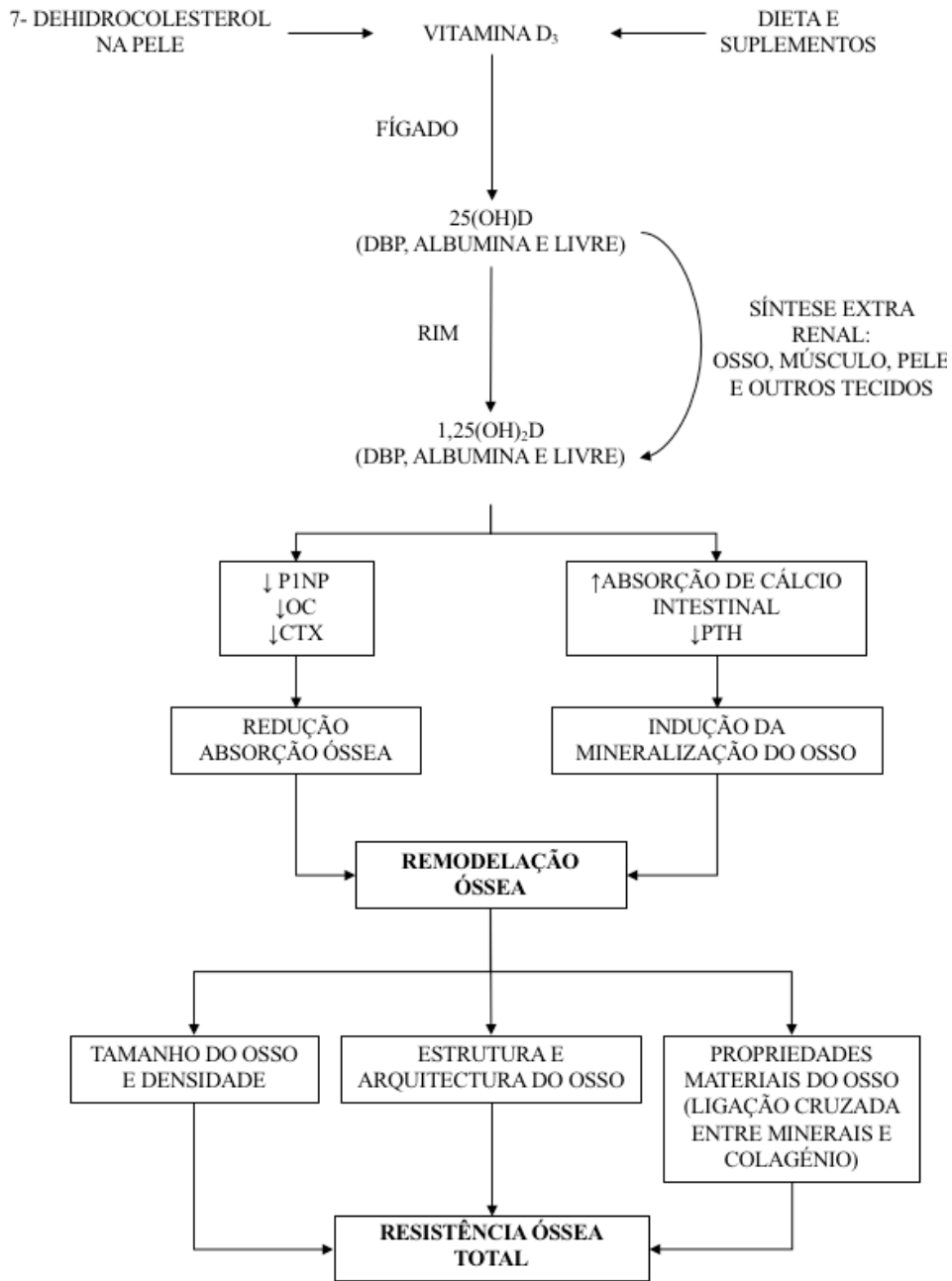


Fig. 1: Esquema dos efeitos da vitamina D no osso. (6)

## 2. Perspetiva Histórica da Implantologia Dentária

Em 1977, o Professor Bränemark e o Professor Albrektson apresentaram na Suécia um rigoroso trabalho científico, onde descreveram o fenómeno que viriam a chamar de osteointegração e onde apresentaram também o implante Bränemark.

Definiram osteointegração como o desenvolvimento de uma ligação direta, estrutural e funcional entre o osso vivo estruturado e a superfície de um implante sujeito a cargas funcionais. (7)(8).

Desde então, muito se evoluiu e aperfeiçoou as abordagens implantares.

Cada vez mais o médico dentista recorre a utilização de implantes para reabilitar casos estéticos e funcionais, encontrando muita literatura que nos fornece percentagens elevadas de manutenção dos implantes em perfeitas condições a longo prazo, dado que tenha sido desempenhada a manutenção indicada. Valores esses que rondam os 95%. (9)(10)(11)

Apesar da manutenção em boca de uma boa percentagem de implantes, ainda há situações em que parece ser difícil de garantir a osteointegração daquela peça pelo paciente, apesar de todos os cuidados terem sido tomados. (12)

Sendo a peri-implantite a falha mais frequente da osteointegração de implantes dentários, esta tende a ocorrer durante os primeiros 2-3 meses após a implantação. (13)

Quando um implante se encontra devidamente osteointegrado, a doença peri-implantar que ocorre é a consequência da disparidade entre a resposta do sistema imunitário do indivíduo e a carga bacteriológica presente no espaço peri-implantar. (14)

Para haver um ambiente saudável em torno do implante, os tecidos apresentam um papel pivot em impedir a disseminação de agentes, que possam ser patognomónicos da infeção perimplantar, se o espaço biológico for violado, pode levar a uma contaminação bacteriológica em volta do osso, que vai resultar numa rápida destruição dos tecidos em volta do implante. (15)

A vitamina D pode desempenhar um papel importante na modelação do sistema imunológico. Estudos revelam que a vitamina D afeta a suscetibilidade do organismo em responder efetivamente a infeção. (16)(17)

### **3. Valores de Vitamina D**

Normalmente a dose de vitamina D que ingerimos diariamente encontra-se entre as 3.7 -

5.9 ng. (18) Sendo esta percentagem tão mínima, comparativamente aos valores séricos observados, podemos assumir como Brincat *et al.* que a maioria da vitamina D existente é produzida de forma endógena ao nível subcutâneo com recurso a exposição a UVB. (19)

<b>Valores dos níveis séricos de vitamina D 25(OH)</b>	
Deficiência Severa	<10 ng /ml
Insuficiência	10-30 ng/ml
Ótimos	> 30 ng/ml
Tóxicos	+ 1259 ng/ml

Tabela 1: Valores padrões de insuficiência severa, ligeira e valores ótimos de vitamina D no Homem. (19)

Faixa Etária	Recomendações do IOM			Recomendações para pacientes em risco com deficiência de vitamina D	
	QA	QME	LTM	DDR	LTM
<b>Bebé</b>					
0 a 8 meses	400 IU (10µg)		1,000 IU (25 µg)	400 –1,000 UI	2,000 IU
6 a 12 meses	400 IU (10µg)		1,500 IU (38 µg)	400 –1,000 UI	2,000 IU
<b>Crianças</b>					
1 aos 3 anos		400 IU (10µg)	2,500 IU (63µg)	600 –1,000 IU	4,000 IU
4 aos 8 anos		400 IU (10µg)	3,000 IU (75µg)	600 –1,000 IU	4,000 IU
<b>Homens</b>					
9 aos 13 anos		400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	600 –1,000 IU	4,000 IU
14 aos 18 anos		400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	600 –1,000 IU	4,000 IU
19 aos 30 anos		400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	1,500 –2,000 IU	10,000 IU
31 aos 50 anos		400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	1,500 –2,000 IU	10,000 IU

51 aos 70 anos	400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	1,500 –2,000 IU	10,000 IU
>70 anos	400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	1,500 –2,000 IU	10,000 IU
Mulheres				
9 aos 13 anos	400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	600 –1,000 IU	4,000 IU
14 aos 18 anos	400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	600 –1,000 IU	4,000 IU
19 aos 30 anos	400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	1,500 –2,000 IU	10,000 IU
31 aos 50 anos	400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	1,500 –2,000 IU	10,000 IU
51 aos 70 anos	400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	1,500 –2,000 IU	10,000 IU
>70 anos	400 IU (10µg)	4,000 IU (100µg)	1,500 –2,000 IU	10,000 IU

Tabela 2 – Doses recomendadas de Vitamina D pelo IOM e pelo Comité de Boas Práticas Endocrinológicas. (QA, quantidade adequada, QME, quantidade média estimada, LTM, limite de tolerância máximo, DDR, dose diária recomendada)(20)

#### 4. Epidemiologia do Défice de Vitamina D

Estima-se que 1 bilião de pessoas em todo o mundo se encontram com défice de vitamina D sendo que mais de 40% são homens idosos nos Estados Unidos da América. Na Europa, idosos que continuem a viver em comunidade (não em lares de idosos) também apresentam défice de vitamina D. (19)

Em França, num estudo desenvolvido por Malpica *et al.* no hospital de Besançon revelou que 91% dos pacientes se encontram em insuficiência de vitamina D. (1)

Noutro estudo Francês, Suvimax, os autores, descobriram que 79% dos pacientes do sexo feminino, (com uma média de idades de 47 anos entre os 35 – 60 anos) se encontram com insuficiência. (1)

Podemos inferir portanto, que grande parte da população possivelmente se encontre, em algum espectro, com défice de vitamina D.

A vitamina D atua em 4 sistemas fisiológicos via recetores VDRs, sobre a sua forma metabolicamente ativada, vitamina D3 1,25(OH)<sub>2</sub>: primeiramente no sistema autoimune, tanto o adaptativo como o inato; secundariamente no sistema

cardiovascular; terceiromente no sistema músculo-esquelético e, finalmente no sistema pancreático e homeostático metabólico como está descrito por Norman e Bouillon. (21)

É porventura devido a este carácter endógeno de síntese proteica, e de produção através da radiação solar, e pela ação regulatória que desempenha no corpo humano, que alguns cientistas a podem classificar como desempenhando uma função hormonal.

Apesar dos variados efeitos demonstrados pela literatura da vitamina D em diversos tecidos, pretendemo-nos focar na implantologia oral, e na sua relação com a remodelação óssea.

## **5. Biologia da Remodelação Óssea**

Nas últimas duas décadas os nossos conhecimentos no que respeitam as lesões ósseas e a sua cicatrização obtiveram uma melhoria incremental acentuada. É também do conhecimento científico de que o osso é dos poucos tipos tecidulares que se consegue regenerar sem deixar cicatriz. Desta forma, a cura de uma fratura consiste num processo semelhante á recapitulação da formação óssea e pode ser considerada uma regeneração tecidular. No entanto, é importante conhecer de fundo a sua biologia porque por vezes a cicatrização pode ocorrer de uma forma desfavorável anatómica e funcionalmente. Pode ocorrer uma demora no processo cicatricial ou até desenvolver pseudo-artroses. (22)

## **6. Regeneração Fisiológica e Regeneração Reparadora**

De acordo com Buser *et al.*, o termo regeneração remete para a substituição de componentes do corpo que foram removidos ou perdidos, de elementos igualmente estruturados e com a mesma função. (23)

Podemos distinguir entre regeneração fisiológica e regeneração reparadora.

A primeira ocorre em vários tecidos e órgãos e é um processo contínuo, havendo remodelação do osso cortical e trabecular bem como substituição das células e da matriz.

No segundo caso, a regeneração reparadora acontece quando o tecido é perdido devido a

uma doença ou lesão. Nesta, o osso recupera a sua forma original, mas com algumas limitações. Posto isto, para que ocorram estes processos, é necessário um amplo suprimento sanguíneo e estabilidade mecânica, assegurando uma base sólida.

Em anos recentes, o nosso conhecimento da sinalização da vitamina D no osso expandiu para incluir a sinalização direta de vitamina D nas células ósseas.

Em investigações realizadas com recursos a ratos, delinearão os efeitos diretos da vitamina D, dando a conhecer que a sobre expressão de VDR é restrita a osteoblastos maduros levando a um aumento da formação óssea, redução da reabsorção óssea e inibição da perda óssea resultante de deficit de vitamina D. (24)

Estudos recentes também demonstram que este tipo de ratos, respondem de uma forma mais musculada a cargas mecânicas através de aumento da formação óssea e mineralização, um achado consistente com a grande massa e volume ósseo cortical em ratos com valores elevados de VDR nos osteoblastos sob condições normais ou em défice de vitamina D. (25)

### **7. A Regeneração Óssea Pós-cirúrgica.**

A perfuração de uma cavidade para alojar o implante assemelha-se a um insulto traumático ao tecido ósseo resultando numa cascata de fases distintas de cicatrização óssea. (26)

Inicialmente, os mecanismos de homeostasia celular e plasmática leva a polimerização da fibrina e a formação de um coagulo sanguíneo, que por sua vez vai servir como matriz para a neoangiogénese, deposição intracelular matricial, e a proliferação de osteoclastos e osteoblastos. (27)(28)

### **8. Osteogénese à Distância Vs. Osteogénese de Contacto**

A formação de *novo osso* pode começar com a formação de osso a partir do bordo cirúrgico da lesão (osteogénese à distância) ou por células osteogénicas na superfície implantar (osteogénese de contacto).

Na osteogénese à distância, os osteoblastos migram para a face da cavidade cirúrgica e desencadeia a formação de *novo osso*. Portanto, o osso cresce de uma forma aposicional de encontro ao implante.

Na osteogénese de contacto, as células osteogénicas, migram diretamente para a superfície implantar e começam a gerar novo tecido ósseo. (27)

A estabilidade secundária de um implante dentário, depende grandemente na quantidade de *novo osso* formado e da interface osso-implante. (29)

De acordo com a lei de Wolff, a consequente fase de carga orientada vai conduzir a uma remodelação óssea que leva à substituição de osso medular primário em osso cortical em ordem a otimizar a absorção da carga oclusal a que vai estar sujeito. (27)(28)

Esta situação foi denominada de Contacto Osso-Implante e é amplamente utilizada em investigação de forma a medir o grau de osteointegração. (30)

De acordo com o conceito de mecanotransdução, a remodelação óssea continua durante toda a vida. (28)

Recentemente Dvorak *et al.* revelaram que o défice de vitamina D tinha um impacto negativo na formação de osso no espaço peri-implantar em ratos ovariectomizados, que podia ser compensado com uma dieta rica em vitamina D. (31)

Recentemente Santué *et al.* demonstraram que implantes de titânio, recobertos com uma camada de 7-DHC e vitamina E irradiada por radiação UV, promovem a expressão génica de marcadores de formação óssea quando aplicados e continuam a reter o seu potencial osteopromotor mesmo depois de permanecerem armazenados sem luz, humidade e oxigénio durante 12 semanas a 4°C. (32)

### III. Discussão

Não obstante os dados disponíveis indicarem que a população europeia se encontra em défice de vitamina D, este facto pode não ser o único fator causal para a taxa de falha precoce de implantes, uma vez que se a correlação fosse total a taxa de falha precoce de implantes dentários teria obviamente de ser maior do que o que ocorre presentemente.

No entanto um efeito sinérgico pode ocorrer relacionando outros fatores. E os desenvolvimentos e estudos que apresento, parecem fundamentar com alguma solidez, a necessidade que precisamos de ter em monitorizar os valores de vitamina D e quando possível corrigir os mesmos.

No entanto quanto aos valores pelos quais nos devemos seguir para efetuar essas mesmas correções, ainda se encontram em debate e reconhecemos que mais estudos necessitam ser feitos.

Alguns autores afirmam que a osteointegração de implantes dentários não é simplesmente um processo de regeneração óssea, mas um processo complexo de reação a um corpo estranho com a ativação e a mediação do sistema imune. (33)(34)

Partículas metálicas de titânio que podem ser libertadas podem ser fatores a ter em conta para a falha de implantes. (35)

Este efeito osteolítico pode ser aumentado pela deficiência de vitamina D, uma vez que Maier *et al.* demonstrou num estudo epidemiológico que a deficiência de vitamina D está associada com o risco elevado de desenvolver desprendimento asséptico em torno de próteses articulares. (36)

A vitamina D pode também ser essencial para a resposta antibacteriana do organismo, uma vez que a reação monócito-macrófago é influenciada por esta vitamina. (37)

Em Xu *et al.* demonstraram que a vitamina D pode inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias induzidas por *Porphyromonas gingivalis* em macrófagos. (38)

No que respeita a estudos ósseos, temos de ter alguma atenção ao desenho dos mesmos, de forma a conseguir avaliar os existentes e, a sua relevância para a medicina dentária.

O que nos leva a fazer este ponto de atenção, diz respeito ao estudo publicado por

Faloni *et al.* em que foram encontradas diferenças cinéticas moleculares na capacidade osteoformadora entre os ossos da face e os ossos longos, tanto através de expressões génicas distintas assim como de percursores distintos entre estes dois tipos de estruturas ósseas, levando a podermos concluir, que não podemos considerar todos os estudos com a mesma validade para a medicina dentária devido ao seu foco de ação tão distinto e às variações metabólicas osseas, que foram provadas existir. (39)

Durante o processo de investigação também nos deparamos com estudos que nos provam a ação da vitamina D na regeneração de tecido nervoso, como por exemplo o estudo de Jean-François Chabas *et al.* em que demonstram o papel da vitamina D na axogénese e na mielinização. (40)

Os resultados da investigação em vitamina D são vastos e de largo espectro, resultando num corpo de conhecimento vasto, contudo ainda permanecem bastantes dúvidas quanto aos resultados concretos e á sua validação clínica em casos reais.

#### **IV. Conclusão**

Após a análise realizada, podemos chegar a certas conclusões, relativamente á importância da vitamina D no processo de remodelação óssea em implantologia.

Mais estudos devidamente desenhados são necessários fazer, no que diz respeito a vitamina D e as suas ações sobre o osso, especificamente o craniano, uma vez que encontramos escassos estudos sobre esta matéria.

A bibliografia que relaciona a vitamina D ao osso é vasta. Não obstante, em implantologia, apenas recentemente começamos a ver um interesse e um aumento do número de estudos científicos.

Apesar de tudo no que diz respeito a certos pormenores, ainda há que aferir quais as doses, em que condições administrar e que protocolo utilizar que seguranças implementar e de que forma podemos obter o melhor rendimento da medicação.

Todos os dias, novos avanços estão a ser empreendidos nos campos da endocrinologia, imunologia, ortopedia, farmacologia, toxicologia e implantologia que porventura nos irão fornecer uma base mais sólida para escolher uma determinada abordagem terapêutica face á condição do indivíduo em causa.

Apesar da revisão sistemática ser um trabalho de certa forma exaustivo e expositivo, promoveu o desejo de continuar nesta área com este tema e tentar aprofundar cada vez mais a relação entre a vitamina D e o osso em implantologia dentária.

Podemos dizer com um grau elevado de confiança que há de facto um benefício em avaliar os valores de vitamina D e de suplementar quando em falta, num doente sujeito a implantes dentários, garantindo porventura melhor saúde óssea e um prognostico mais vantajoso pós-cirúrgico.

Bibliografia

1. Choukroun, J. *et al.*, 2014. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D. *J Oral Implantology*, 40(1), pp. 110-114.
2. Liu, P.T., 2006. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science*, 311(5768), pp. 1770-1773.
3. Mangano, F. *et al.*, 2016. Is Low Serum Vitamin D Associated with Early Dental Implant Failure? A Retrospective Evaluation on 1625 Implants Placed in 822 Patients. *Mediators of Inflammation*, 2016, pp. 1-7.
4. Fu, L. *et al.*, 2009. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone*, 44(5), pp. 893-898.
5. Feldman D., Pike J.W., Adams J.S. (2011). *Vitamin D. 3rd ed.* San Diego, Elsevier.
6. LeBoff *et al.*, 2015. VITAL – Bone Health: Rationale and design of two ancillary studies evaluating the effects of vitamin D and /or ómega-3 fatty acid supplements on incident fractures and bone health outcomes in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *Contemporary Clinical Trials*, 41, pp. 259–268.
7. Ikumi, N., e Tsutsumi, S., 2005. Assessment of correlation between computerized tomography values of the bone and cutting torque values at implant placement: a clinical study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 20(2), pp. 253-260.
8. Martin, J.Y. *et al.*, 1995. Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63). *Journal of Biomedical Materials Research*, 29(3), pp. 389-401.
9. Mangano, C. *et al.*, 2015. Fixed restorations supported by Morse-taper connection implants: A retrospective clinical study with 10-20 years of follow-up. *Clinical Oral Implants Research*, 26(10), pp. 1229-1236.

10. Becker, S.T. *et al.*, 2016. Long-term Survival of Straumann Dental Implants with TPS Surfaces: A Retrospective Study with a Follow-up of 12 to 23 Years. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18(3), pp. 480-488.
11. Mangano, F. *et al.*, 2014. Survival and Complication Rates of Fixed Restorations Supported by Locking-Taper Implants: A Prospective Study with 1 to 10 Years of Follow-Up. *Journal of Prosthodontics*, 23(6), pp. 434-444.
12. Chrcanovic, B.R. *et al.*, 2016. Factors Influencing Early Dental Implant Failures. *Journal of Dental Research*, 95(9), pp. 995-1002.
13. Monje, A. *et al.*, 2016. Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases. *Journal of Dental Research*, 95(4), pp. 372-379.
14. Heitz-Mayfield, L.J.A., 2008. Peri-implant diseases: Diagnosis and risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(Suppl 8), pp. 292-304.
15. Lang, N.P., Wilson, T.G. e Corbet, E.F., 2000. Biological complications with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment. *Clin. Oral Implants Res*, 11(Suppl 1), pp. 146-155.
16. Gerstenfeld, L.C. *et al.*, 2003. Fracture healing as a post-natal developmental process: Molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(5), pp. 873-384.
17. Kitaori, T. *et al.*, 2009. Stromal cell-derived factor 1/CXCR4 signaling is critical for the recruitment of mesenchymal stem cells to the fracture site during skeletal repair in a mouse model. *Arthritis and Rheumatism*, 60(3), pp. 813-823.
18. Freedman, D.M. *et al.*, 2007. Prospective Study of Serum Vitamin D and Cancer Mortality in the United States. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 99(21), pp.1594-1602.
19. Brincat M., 2015. The Role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas*, 80(3), pp. 329-332.

20. Holick, M.F. *et al.*, 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(7), pp. 1911-1930.
21. Norman, A.W. e Bouillon, R., 2010. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Experimental Biology and Medicine*, 235(9), pp. 1034-1345.
22. Colnot, C. *et al.*, 2003. Altered fracture repair in the absence of MMP9. *Development*, 130(17), pp. 4123-4133
23. Buser, D. *et al.*, 1991. Tissue integration of one-stage ITI implants: 3-year results of a longitudinal study with Hollow-Cylinder and Hollow-Screw implants. *The International journal of oral e maxillofacial implants*, 6(4), pp. 405-412.
24. GARDINER, E.M. *et al.*, 2000. Increased formation and decreased resorption of bone in mice with elevated vitamin D receptor in mature cells of the osteoblastic lineage. *The FASEB Journal*, 14(13), pp. 1908-1916.
25. Lam, N.N. *et al.*, 2014. Vitamin D receptor overexpression in osteoblasts and osteocytes prevents bone loss during vitamin D-deficiency. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 144, pp. 128-131.
26. von Wilmsowky, C. *et al.*, 2014. Implants in bone: part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives. *Oral and maxillofacial surgery*, 18(3), pp. 243-257.
27. Junker, R. *et al.*, 2009. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20 (Suppl 4), pp.185-206
28. Terheyden, H. *et al.*, 2012. Osseointegration - communication of cells. *Clinical Oral Implants Research*, 23(10), pp. 1127-1135.
29. Schwartz, Z., Nasazky, E. e Boyan, B.D., 2005. Surface microtopography regulates osteointegration: the role of implant surface microtopography in osteointegration. *The Alpha Omegan*, 98(2), pp. 9-19.

30. von Wilmsky, C. *et al.*, 2014. Implants in bone: part II. Research on implant osseointegration: material testing, mechanical testing, imaging and histoanalytical methods. *Oral and maxillofacial surgery*, 18(4), pp. 355-372.
31. Dvorak, G. *et al.*, 2012. Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat. *Clinical oral implants research*, 23(11), pp.1308-1313.
32. Satu, M. *et al.*, 2017. Titanium implants coated with UV-irradiated vitamin D precursor and vitamin E: in-vivo performance and coating stability. *Clinical Oral Implants Research*, 28(4), pp. 424-431.
33. Trindade, R., Albrektsson, T. e Wennerberg, A., 2015. Current Concepts for the Biological Basis of Dental Implants: foreign body equilibrium and osteointegration dynamics. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(2), pp. 175-183.
34. Anderson, J.M., Rodriguez, A. e Chang, D.T., 2008. Foreign body reaction to biomaterials. *Seminars in Immunology*, 20(2), pp.86-100.
35. Trindade, R. *et al.*, 2016. Foreign Body Reaction to Biomaterials: On Mechanisms for Buildup and Breakdown of Osseointegration. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18(1), pp. 192-203
36. Maier, G.S. *et al.*, 2013. Is there an epidemic vitamin D deficiency in German orthopaedic patients? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 471(9), pp. 3029-3035.
37. Di Rosa, M. *et al.*, 2011. Vitamin D3: A helpful immuno-modulator. *Immunology*, 134(2), pp. 123-39.
38. Xu, Q.A. *et al.*, 2016. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on macrophage cytokine secretion stimulated by *Porphyromonas gingivalis*. *Jpn J Infect Dis*, 69(6), pp. 482-487.
39. De Souza Faloni, A.P. *et al.*, 2011. Jaw and long bone marrows have a different osteoclastogenic potential. *Calcified Tissue International*, 88(1), pp. 63-74.

40. Chabas, J.F. *et al.*, 2013. Cholecalciferol (Vitamin D3) Improves Myelination and Recovery after Nerve Injury. *PLoS One*, 8(5).

## Apêndice

## O Papel da Vitamina D na Implantologia Dentária

<b>Autores</b>	<b>Origem/ Ano</b>	<b>Intenção</b>	<b>Nº de Ref. Bibliog.</b>	<b>Abordagem</b>	<b>Conclusões Chave</b>
<b>LeBlanc et al.</b>	USA/ 2015	Avaliação dos níveis de deficiência de vitamina D para abordagem preventiva.		Revisão bibliográfica e Meta-análise	Nenhum estudo examinou os benefícios e os malefícios da avaliação preventiva dos valores de vitamina D. A evidência é limitada, no entanto tratar o défice reduz o nível de quedas, o risco de morrer, mas não reduz o risco de fraturas em idosos institucionalizados. Mais investigação é necessária para determinar os níveis de avitaminose e clarificar os efeitos da avaliação dos valores de vitamina D e subsequente tratamento e que população retiraria mais benefício desta abordagem proactiva.
<b>Pludowski et al.</b>	Polónia/ 2017	Produção de Recomendações gerais dos níveis de vitamina D.		Revisão Bibliográfica	Deficiência de vitamina D é um problema global. Os estudos feitos estão mal desenhados e necessitam de ter em causa os níveis individuais base de vitamina D. Na ausência de exposição solar regular, suplementação está indicada.
<b>Fretwurst et al.</b>	Alemanha/ 2016	Relação entre a deficiência de vitamina D e a falha precoce implantar.		Caso Clínico	Falta de evidência clínica específica para a recomendação da avaliação de vitamina D. Estudos prospectivos, multifocados e controlados devem ser elaborados para relacionar unicamente a relação entre a vitamina D, a osteoimunologia e a falha precoce implantar.
<b>Bikle et al.</b>	USA/ 2012	Avaliar os efeitos da vitamina D para prevenir raquitismo, osteomalacia osteoporose e fraturas.	86	Revisão Bibliográfica	Relação entre osso e vitamina D é complexa. Definir um valor ideal de vitamina D permanece sobre debate, no entanto o valor de 30ng/ml é seguro e efectivo para uma boa saúde óssea.
<b>Gunton et al.</b>	Australia & Holanda/ 2015	Discutir a evidencia emergente da vitamina D como papel potencial terapêutico para regular directamente a actividade do musculo e do osso.	82	Revisão Bibliográfica	Indivíduos com falta de vitamina D demonstram uma combinação da redução da densidade óssea e perda de massa muscular. A vitamina D exerce efeitos benéficos sobre a reparação de lesões tanto no musculo como no osso.
<b>Antico et al.</b>	Itália/ 2012	Avaliar a relação da suplementação com vitamina D e o risco de recorrimento de doenças autoimunes.	174	Revisão Bibliográfica	Estudos experimentais realizados até a data em humanos demonstram que a suplementação com vitamina D é benéfica na redução da severidade da actividade da doena autoimune. (no entanto mais estudos quanto a dose ótima devem ser efectuados) Ha a necessidade de mais estudos que demonstrem os efeitos de vitamina D isoladamente.
<b>Abou-Khalil et al.</b>	França/ 2014	Determinar modelos génicos em ratos Bases celulares e moleculares da regeneração óssea.	214	Revisão Bibliográfica	O sucesso da medicina regeneradora óssea vai depender de um melhor entendimento fundamental dos processos biológicos e em particular da biologia das células tronco. Modelos génicos para determinar as linhagens celulares in vivo são necessários para definir o processo normal de regeneração óssea, mas também podem ser usados para determinar o efeito de uma determinada molécula sobre uma linhagem celular específica para o desenvolvimento de novas terapias baseadas em fármacos.

## O Papel da Vitamina D na Implantologia Dentária

<b>Christakos et al.</b>	USA/ 2013	Sumariar a investigação recente do papel da vitamina D no cancro, obesidade, saúde cardiopneumologica, imunidade, diabetes eritropoiese, função muscular e envelhecimento.	60	Conferencia	É necessária mais investigação na área e muitos novos caminhos estão a ser descobertos, no entanto o entusiasmo é equilibrado com ceticismo. A dose ótima de vitamina D individual considerando a idade, as condições de saúde, constrangimentos geográficos e estilos de vida ainda permanece por aferir.
<b>Dvorak et al.</b>	Austria/ 2011	Entender o impacto da suplementação de vitamina D no processo de osteointegração.	31	Método Experimental	A insuficiência de vitamina D foi associada com a diminuição do contacto osso-implante na área cortical, que retornou ao valor normal quando resuplementado. Não foram observadas mudanças notórias nos níveis de osso medular. Obtiveram resultados que indicam que uma deficiência de vitamina D tem um impacto negativo na formação de osso a nível peri-implantar que pode ser corrigido com suplementação de vitamina D.
<b>Hong et al.</b>	USA/ 2014	Associação da vitamina D na regeneração óssea alveolar.	42	Método Experimental	Ambas as abordagens de tratamento, sistémicas e locais, com vitamina D, parece acelerar a regeneração óssea. Com a dose utilizada (80U.I.) o tratamento sistémico com vitamina D parece demonstrar um efeito estimulatório superior do que a aplicação de vitamina D local.
<b>Mangano et al.</b>	Itália/ 2016	Associação baixos níveis séricos de vitamina D e a falha precoce implantar.	36	Estudo de Caso	Embora a incidência de maior risco de falha precoce de implantes aconteça em pacientes com baixo níveis séricos de vitamina D, o estudo falhou em provar uma ligação entre níveis baixos de vitamina D sanguíneos e aumento do risco de falha precoce implantar. No entanto se uma associação dos níveis séricos estiver relacionada com a falha precoce implantar, devemos suplementar nas 2 últimas semanas para garantir a normalização dos valores e obter melhor regeneração.
<b>Trautvetter et al.</b>	Alemanha/ 2014	Efeitos do fosfato cálcio e vitamina D na remodelação óssea.	33	Estudo de Caso	Uma suplementação diária com 10ng de vitamina D aumenta significativamente os níveis plasmáticos de 25-(OH)D. Combinado com uma dose diária de 1g de cálcio, há um aumento substancial da concentração de 25-(OH)D. A combinação de cálcio e vitamina D não apresentam efeito benéfico nos marcadores da remodelação óssea e no metabolismo do cálcio, fosforo, magnésio e ferro.
<b>Satué et al.</b>	Espanha & Noruega/ 2016	Resposta biológica de implantes de titânio, recobertos com vitamina E e 7-dehydrocolesterol irradiado com U.V. in vivo, e análise da longevidade, estabilidade e bioactividade in vitro.	66	Método Experimental	Este estudo demonstra que implantes de titânio recobertos com vitamina E e com um precursor de vitamina D irradiados com U.V. desencadeiam uma expressão génica nos tecidos em contacto íntimo que promove a formação óssea, e que mantém o potencial osteoindutor in vitro quando armazenados durante 12 semanas a 4°C. Demonstrou que os efeitos tecidulares desejados estão dependentes de um controlo da concentração de vitamina D, acontecendo necrose tecidular quando utilizadas altas concentrações.
<b>Ding et al.</b>	Canada/ 2016	Explorar o papel da vitamina D e a sua interação com a baixa concentração de TGFβ1 na cura de feridas in vitro.	53	Método Experimental	Este estudo sugere que a suplementação de vitamina D pode ser um importante passo para melhorar a cura de feridas e a regeneração tecidular em pacientes que apresentem níveis baixos de vitamina D.
<b>Schulze-Späte et al.</b>	USA & U.K. / 2015	Explorar o papel da vitamina D no pos-operatório de uma cirurgia de aumento do sinus maxilar e aumento ósseo na maxila posterior.	39	Método Experimental	Este estudo reconhece que a vitamina D e o cálcio desempenham um enorme papel potencial na regeneração óssea, no entanto não foram encontrados resultados estatísticos relevantes que nos permitam retirar conclusões quanto a formação óssea ou a reabsorção do enxerto ósseo entre os grupos em estudo.

## O Papel da Vitamina D na Implantologia Dentária

<b>Tompkins et al.</b>	Tailândia / 2016	Estudar a osteoimunologia da perda óssea alveolar.	257	Revisão Bibliográfica	Os recentes desenvolvimentos da osteoimunologia continuam a desvendar as ligações entre o osso e o sistema imune, especialmente no que diz respeito a perda óssea e resposta inflamatória.
<b>Brincat et al.</b>	Malta/ 2014	Avaliar a relação entre a vitamina D e a saúde óssea e a osteoporose e complicações resultantes.	30	Revisão Bibliográfica	Realização de que a vitamina D é uma hormona, uma vez que é sintetizada predominantemente no nosso corpo. Os recetores para a vitamina D encontram-se em vários tipos tecidulares, por uma razão, então o seu efeito tem de ser mais extenso do que unicamente a homeostasia óssea. Apesar do desconhecimento da dose ideal, há um consenso geral que manejando os valores de vitamina d potencialmente se pode reduzir a incidência de fraturas, quedas e perda de força muscular entre outras situações clínicas. A evidencia empírica é encorajadora e o papel da vitamina D como tratamento necessita de ser reavaliado.
<b>Gorter et al.</b>	Países Baixos/ 2014	Clarificar os efeitos celulares da vitamina D e o seu envolvimento clínico no processo de regeneração óssea em humanos.	161	Revisão Bibliográfica	Apesar dos resultados serem promissores os estudos clínicos que existem são escassos e inconclusivos. No entanto conclui-se que a vitamina D tem um papel positivo na regeneração óssea pos fractura, mas os dados existentes são demasiados inconsistentes para elucidar como, e de que maneira essa vantagem ação positiva possa ocorrer.
<b>St-Arnaud et al.</b>	Canada/ 2011	Estudar o metabolismo da vitamina D e os seus efeitos na reparação óssea e cartilaginosa.	91	Revisão Bibliográfica	É reconhecido a vantagem de precursores de vitamina D na recuperação de fracturas ósseas, e apesar de se encontrarem em circulação e não ser necessária a sua administração, também reconhecem que estamos perante uma pandemia de insuficiência de vitamina D que tem efeitos detrimenais na optimização da reparação óssea.
<b>Choukroun et al.</b>	França & Alemanha & Itália & Japão & Turquia / 2014	Estudar a relação da dislipidemia e da insuficiência de vitamina D com a Implantologia e a cirurgia de enxerto ósseo.	48	Revisão Bibliográfica	Níveis baixos de vitamina D diminui a velocidade de osteointegração implantar e aumenta o risco de infeção do enxerto ósseo. A vitamina D está relacionada com a função imunológica e portanto desempenha um papel nas relações alérgicas.

Tabela 3 - Breve resumo descritivo da bibliografia referente a vitamina D utilizada neste trabalho.

