

Eunice Cinderela de Almeida Ferreira

VITAMINA D NA MEDICINA DENTÁRIA

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

FACULDADE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Porto, 2017

Eunice Cinderela de Almeida Ferreira

VITAMINA D NA MEDICINA DENTÁRIA

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

FACULDADE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Porto, 2017

Autor: Eunice Cinderela de Almeida Ferreira

Título do Trabalho: “Vitamina D na Medicina Dentária”

Assinatura: _____

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Mestre em
Medicina Dentária.

SUMÁRIO

Conhecida como a “vitamina do sol”, a vitamina D é um micronutriente essencial para um funcionamento saudável do organismo.

A vitamina D é um precursor hormonal esteroide, lipossolúvel, que pode ser encontrado sob duas formas: ergocalciferol ou vitamina D₂ (sintetizada na epiderme pela ação da radiação ultravioleta da luz solar) e o colecalciferol ou vitamina D₃ (proveniente da dieta de origem vegetal).

A síntese cutânea de vitamina D depende de vários fatores, como a latitude da zona geográfica, a estação do ano, a hora do dia, a superfície corporal exposta ao sol e duração da exposição, uso de cremes com proteção solar, pigmentação da pele, obesidade e idade.

Atualmente, a elevada prevalência de níveis inadequados de vitamina D é encarada como um problema de saúde pública que afeta vários países da Europa e os EUA.

A vitamina D assume um papel primordial no metabolismo do cálcio, uma vez que é uma das hormonas responsáveis pela manutenção das concentrações adequadas de cálcio e fósforo, tanto séricos quanto extracelulares, para que sejam garantidas uma variedade de funções metabólicas.

Nos últimos anos, o papel fisiológico da vitamina D tem sido amplamente estudado, sabendo-se atualmente, que as funções da “vitamina solar” vão muito mais além da regulação do metabolismo ósseo.

A presente dissertação tem como principal objetivo explorar a fisiologia e o metabolismo da vitamina D e discutir o seu papel em determinadas manifestações patológicas da deficiência desta vitamina, particularmente ao nível da cavidade oral.

Palavras-chave: “vitamina D”, “patologia oral”, “regulação óssea”, “cancro”, “metabolismo”, “sistema imunitário”, “doença periodontal”, “ATM”, “suplementação” “implantologia”, “cáries”, “endodontia”, “ortodontia”.

ABSTRACT

Known as the "sunshine vitamin", vitamin D is an essential micronutrient for a healthy functioning of the body.

Vitamin D is a steroid hormone precursor, liposoluble, that can be found in two forms: ergocalciferol or vitamin D₂ (synthesized in the epidermis by the action of ultraviolet radiation from sunlight) and cholecalciferol or vitamin D₃ (from the diet of plant origin).

The cutaneous synthesis of vitamin D depends on several factors, such as the latitude of the geographical area, the season of the year, time of day, body surface exposed to the sun and duration of exposure, use of sunscreen creams, skin pigmentation, obesity and age.

Currently, the high prevalence of inadequate vitamin D levels is seen as a public health problem that affects several countries in Europe and the US.

Vitamin D plays a key role in calcium metabolism, as it is one of the hormones responsible for maintaining adequate calcium and phosphorus concentrations, both serum and extracellular, to ensure a variety of metabolic functions.

In recent years, the physiological role of vitamin D has been widely studied, and it is now known that the functions of the "solar vitamin" go far beyond the regulation of bone metabolism.

The present dissertation aims to explore the physiology and metabolism of vitamin D and discuss its role in certain pathological manifestations of vitamin D deficiency, particularly at the level of the oral cavity.

Keywords: "vitamin D", "oral pathology", "osteo regulation", "cancer", "metabolism", "immunity system", "periodontal disease", "ATM", "supplementation" "implantology", "decay", "endodontics", "orthodontics".

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Fernando Pessoa por me ter proporcionado a minha formação profissional.

Ao Dr. Jorge Pereira, meu orientador nesta Dissertação de Mestrado. Agradeço-lhe o profissionalismo manifestado durante estes meses de trabalho e a disponibilidade e respeito com que tratou o meu trabalho de pesquisa e que contribuíram decididamente para que este trabalho tenha chegado a bom termo.

Aos meus pais e aos meus avós, por me conseguirem proporcionar este curso e pela disponibilidade com que sempre me ajudaram.

Ao meu namorado, David, por todo o apoio, ternura e paciência demonstrada ao longo de todo o caminho que já percorremos juntos. OBRIGADA POR TUDO!

ÍNDICE

SUMÁRIO.....	V
ABSTRACT	VI
AGRADECIMENTOS	VII
ÍNDICE.....	VIII
I - Introdução	1
II – Desenvolvimento	2
1. Metodologia.....	2
2. Metabolismo da vitamina D.....	2
3. Vitamina D na Medicina Dentária	6
i. Vitamina D e Ortodontia	6
ii. Vitamina D e ATM.....	8
iii. Vitamina D e Implantologia	9
iv. Vitamina D e Periodontologia.....	10
v. Vitamina D e Medicina Dentária Conservadora	11
4. Insuficiência e Deficiência de Vitamina D	12
i. Fatores de risco/causas	12
ii. Tratamento da Deficiência de Vitamina D.....	13
III – Discussão e Conclusão	15
IV – Referências Bibliográficas	16

I - Introdução

As vitaminas constituem um grupo complexo de compostos orgânicos que desempenham funções específicas e vitais nas células e nos tecidos do organismo, sendo essenciais para o seu normal metabolismo (Mendes *et al.*, 2003).

A vitamina D é uma hormona esteroide lipossolúvel que pode ser sintetizada de forma endógena na pele, a partir da exposição à luz solar, como também pode advir a partir da ingestão de alimentos ou de suplementos. Tudo isto confere à vitamina D um carácter único entre as demais vitaminas (Pereira *et al.*, 2008; Alves *et al.*, 2013; Galvão *et al.*, 2013).

Cerca de 10% a 20% da vitamina D necessária para um bom funcionamento do organismo humano é obtida a partir de fontes exógenas, através da ingestão de alimentos ricos em vitamina D, sendo que os restantes 80% a 90% são produzidos endogenamente (Castro, 2011). Os níveis plasmáticos de vitamina D são condicionados por fatores ambientais, hormonais, nutricionais e genéticos (Alves *et al.*, 2013). Caso haja uma exposição prolongada à radiação ultravioleta, verifica-se um mecanismo que regula as quantidades de vitamina D produzida, evitando assim uma superprodução e inerente intoxicação pela vitamina D endógena (Galvão *et al.*, 2013).

Há muito que é conhecido o papel da vitamina D na regulação do metabolismo fosfocálcico (Alves *et al.*, 2013). De facto, a vitamina D começou a assumir uma maior importância há cerca de 100 anos, ao ser identificada como um agente fundamental para a cura do raquitismo, tendo evoluído paralelamente com o esclarecimento relativamente à sua patogenia (Silva, 2007). A vitamina D desempenha um papel de relevo na manutenção da saúde oral, através dos seus efeitos no metabolismo ósseo e mineral e na imunidade inata (Amano *et al.*, 2009).

Estudos recentes evidenciam uma deficiência de vitamina D em grandes proporções, transversal a todas as faixas etárias e em várias partes do mundo que acomete o estado de saúde da população (Galvão *et al.*, 2013). A deficiência de vitamina D constitui uma das condições médicas mais comum e não diagnosticada, no mundo (Wimalawansa, 2012).

A presente revisão bibliográfica pretende explorar a fisiologia e o metabolismo da vitamina D, destacando a sua importância clínica na Medicina Dentária.

II – Desenvolvimento

1. Metodologia

A Vitamina D assume um papel primordial no metabolismo do cálcio. Contudo, sabe-se atualmente que a sua função vai muito além do metabolismo fosfocálcio, tendo também funções extra-ósseas relevantes.

O artigo de revisão bibliográfica foi elaborado a partir de uma pesquisa *online* de um total de 41 artigos científicos, entre outubro e dezembro de 2016 em diferentes bases de dados, tais como *Pubmed*, *ResearchGate* e *Scielo*. Os termos de pesquisa utilizados foram os seguintes: “*vitamin D*”, “*oral pathology*”, “*osteo regulation*”, “*cancer*”, “*metabolism*”, “*immunity system*”, “*periodontal desiese*”, “*ATM*”, “*supplementation*” “*implantology*”, “*decay*”, “*endodontics*”, “*orthodontics*”, tendo sido na sua generalidade combinados entre si.

O objetivo do presente trabalho é avaliar a importância clínica da vitamina D, destacando a sua ação ao nível do sistema estomatognático.

2. Metabolismo da vitamina D

As principais formas químicas da vitamina D são o ergocalciferol (vitamina D₂) e o colecalciferol (vitamina D₃), sendo que a designação genérica de vitamina D compreende tanto a vitamina D₂ como a vitamina D₃ (Alves et al., 2013). Estes diferem na sua origem, na sua composição química bem como na atividade biológica. O colecalciferol é 2 a 3 vezes mais ativo do que o ergocalciferol, devido às diferenças na sua estrutura química e consequentemente no seu metabolismo (Radlovic et al., 2012).

O ergocalciferol é obtido a partir da irradiação ultravioleta do ergosterol, um esteroide vegetal presente na membrana de fungos e de invertebrados, e pode ser encontrado em cogumelos e leveduras expostos à luz solar. Apenas pode ser utilizado pelo organismo através da ingestão de alimentos vegetais (Alves et al., 2013; Barral et al., 2007). O colecalciferol é produzido endogenamente no organismo a partir da ação solar sobre a pele, obtendo-se através da irradiação ultravioleta do precursor do colesterol, 7 –

dihidrocolesterol, ou provitamina D, que se encontra naturalmente na pele. Esta vitamina é sintetizada na pele e também pode ser obtida a partir da ingestão de peixes gordurosos de água fria e profunda, como o salmão, o atum, bem como a partir da ingestão de óleo de peixe ou de gema de ovo (Alves et al., 2013; Galvão et al., 2013; Castro, 2011).

A vitamina D que se obtém a partir da dieta ou através da pele é biologicamente inerte, pelo que ambas as formas da vitamina D sofrem uma cadeia sucessiva de reações até se obter moléculas metabolicamente ativas (Alves *et al.*, 2013).

A primeira etapa no processo da síntese endógena das moléculas do grupo vitamina D tem início ao nível camadas profundas da epiderme, nomeadamente nos estratos espinhoso e basal, onde está armazenado o 7 – dihidrocolesterol, que se localiza na camada bilipídica das membranas celulares (Castro, 2011).

O 7 – dihidrocolesterol, por ação do calor e da radiação ultravioleta de 290 a 315 nm é isomerado na pele em colecalciferol, uma pré-vitamina D₃ (Galvão, 2013). Trata-se, portanto, de uma reação fotolítica e não enzimática. A pré-vitamina D₃ sofre outra reação não enzimática, produzindo na pele uma isomerização térmica, atingindo-se um pico de vitamina D em 30 a 60 dias após a exposição solar (Lichtenstein *et al.*, 2013).

A vitamina D incorporada no organismo através de alimentos naturais ou de suplementos, sendo lipossolúvel, terá de se manter em suspensão no meio aquoso do lúmen do intestino delgado proximal até à sua absorção, dependendo por isso da formação de micelas (Barral *et al.*, 2007).

O colecalciferol bem como o ergocalciferol, uma vez absorvidos pela mucosa intestinal, alcançam a corrente sanguínea unidos a uma proteína de transporte (DBP, *vitamin D binding protein*), sendo então transportados até ao fígado (Barral *et al.*, 2007; Castro, 2011).

No fígado, o colecalciferol sofre uma primeira hidroxilação, mediada pela 25-hidroxilase, obtendo-se assim a 25-hidroxivitamina D. Já o ergosterol evolui para 25-hidroxi-ergocalciferol. Essa hidroxilação desenvolve-se no sistema microssomal hepático e é considerada inversamente proporcional à quantidade de pigmentação da pele e diretamente proporcional à quantidade de exposição solar (Castro, 2011; Galvão *et al.*, 2013; Barral *et al.*, 2007).

A 25-hidroxivitamina D consiste numa forma parcialmente hidrossolúvel que apresenta uma semivida curta e que circula ligada às proteínas de ligação. O conteúdo hepático de 25-hidroxivitamina D regula a hidroxilação, pelo que a sua presença no fígado reflete a respetiva reserva, sendo por isso considerada uma forma de vitamina D de extrema importância (Alves *et al.*, 2013; Barral *et al.*, 2007).

A hidroxilação hepática é pouco regulada, sendo que o nível sanguíneo de 25-hidroxivitamina D é proporcional à quantidade de vitamina D ingerida e produzida pela pele (Oliveira *et al.*, 2014).

A 25-hidroxivitamina D, após a primeira hidroxilação hepática, é transportada até aos rins, unida à transcalfiferina, uma alfa globulina produzida pelo fígado (Barral *et al.*, 2007).

Nos rins, ao nível do túbulo contornado proximal, a 25-hidroxivitamina D requer uma nova hidroxilação. Se sofrer a ação da 24,25-hidroxilase é transformada numa forma inativa, se a hidroxilação for mediada pela 1 α -hidroxilase (CYP27B1), forma-se assim a 1,25-dihidroxivitamina D ou calcitriol que constitui a forma biologicamente ativa da vitamina D. (Alves *et al.*, 2013; Galvão *et al.*, 2013; Barral *et al.*, 2007).

A 1,25-dihidroxivitamina D circula em concentrações inferiores às da 25-hidroxivitamina D, contudo, apresenta uma maior afinidade para o recetor e é biologicamente mais potente (Alves *et al.*, 2013).

A 1 α -hidroxilase é uma enzima de origem renal que é ativada diretamente pela hormona paratiroide (PTH), mediante a diminuição dos níveis de fosfato sérico, ou indiretamente, devido a uma diminuição da concentração dos iões de cálcio no plasma. A sua ativação está ainda relacionada com o AMP cíclico nefrogénico, aos estrogénios, à prolactina bem como à hormona de crescimento (STH ou GH) (Barral *et al.*, 2007).

Vários tecidos e células do organismo apresentam atividade 1 α -hidroxilase (Alves *et al.*, 2013). Como exemplo é possível referir as células da próstata, da mama, do cólon e células do sistema imune, células betapancreáticas, paratiroides, placenta, cérebro, células endoteliais e queratinócitos (Castro, 2011).

A conversão de 25-dihidroxivitamina D na sua forma ativa é influenciada pelos níveis de cálcio, fósforo e da hormona paratiroide (PTH) (Bashutski *et al.*, 2011).

Vários estudos indicam que os níveis de PTH no soro são inversamente proporcionais aos de 25-dihidroxitamina D, tendo-se constatado que para estabilizar os níveis de PTH e manter a disponibilidade normal de cálcio é necessária uma concentração mínima de 25-dihidroxitamina D no soro de 28 ng/mL. Se tal não se verificar, a saúde óssea poderá ser negativamente afetada (Bashutski *et al.*, 2011).

A vitamina D na sua forma ativa bem como o PTH, estimulam a reabsorção óssea pelos osteoclastos, aumentando assim as concentrações séricas de cálcio (Barral *et al.*, 2007). Um aumento dos níveis de 1,25-dihidroxitamina D no plasma, provocado por uma hipocalcemia faz diminuir a atividade da 1α -hidroxilase (Oliveira *et al.*, 2014).

O trânsito para os rins é regulado por inúmeros eventos metabólicos. De facto, o aumento dos níveis de PTH no plasma e a diminuição dos níveis de fosfato estimulam a atividade da 1α -hidroxilase. A 1,25-dihidroxitamina D regula a sua própria produção, inibindo a atividade da 1α -hidroxilase. O mesmo se verifica com a diminuição do PTH e a elevação do fosfato (Barral *et al.*, 2007).

Ao nível do intestino delgado, a 1,25-dihidroxitamina D estimula a absorção intestinal de cálcio. Na ausência de vitamina D, apenas 10-15% do cálcio da dieta e cerca de 60% do fósforo são absorvidos. A suficiência de vitamina D aumenta a absorção de cálcio em 30-40% e de fósforo em 80% (Alves *et al.*, 2013).

A 1,25-dihidroxitamina D estimula a sua própria destruição, aumentando a expressão de 24-hidroxilase (CYP24R) que metaboliza a 25-hidroxitamina D e a 1,25-dihidroxitamina D em formas hidrossolúveis inativas (Alves *et al.*, 2013).

A 1,25-dihidroxitamina D existe na maior parte dos tecidos do corpo humano e regula a expressão genética ao ativar mais do que 200 genes alvo (Cannell, *et al.*, 2008). A maioria das ações biológicas da 1,25-dihidroxitamina D são exercidas devido à presença dos recetores da vitamina D (Corcoran, *et al.*, 2015). De facto, a forma ativa da vitamina D interage com o seu recetor nuclear que se encontra na maior parte dos tecidos e das células do organismo (Alves *et al.*, 2013).

Os efeitos biológicos da 1,25-dihidroxitamina D são mediados pelo seu recetor – o VDR, um fator de transcrição que pertence à família dos recetores hormonais nucleares. No que diz respeito às células que não apresentam VDR é possível referir as hemácias,

as células musculares estriadas maduras bem como algumas células do sistema nervoso central (Oliveira, *et al.*, 2014).

A 1,25-dihidroxitamina D está envolvida na regulação de diferentes processos celulares, nomeadamente na indução da diferenciação das células, na imunomodulação, bem como na inibição da proliferação celular. Regula também o metabolismo do cálcio e do fosfato (Beastall, *et al.*, 2008; Corcoran, *et al.*, 2015) e está envolvida na inibição da angiogénese, estimula a produção de insulina, inibe a produção de renina e estimula a produção de catelicidina dos macrófagos (Alves *et al.*, 2013).

3. Vitamina D na Medicina Dentária

i. Vitamina D e Ortodontia

O tratamento ortodôntico constitui um processo de uma enorme complexidade que envolve tecidos distintos, como o osso, as fibras de colagénio do ligamento periodontal e vasos sanguíneos. A resposta dos dentes à força ortodôntica depende de alguns fatores, como a magnitude e o ritmo da força aplicada, as condições anatómicas bem como as condições metabólicas (fatores hormonais, nutricionais e vitamínicos) (Gimenez *et al.*, 2007).

Durante o movimento dentário ortodôntico é aplicada pressão e/ou tensão dentro de limites de tolerância fisiológica que origina uma diminuição do fluxo sanguíneo através do ligamento periodontal. De seguida, os osteoclastos diferenciam-se, reabsorvendo osso da parede do alvéolo do lado sob pressão, enquanto se verifica uma remodelação das fibras de colagénio do ligamento periodontal que permitem que o dente se adapte a uma nova posição (Javier *et al.*, 2016).

O tratamento ortodôntico envolve um processo contínuo de remodelação óssea que depende de trocas metabólicas intensas, sendo que o balanço dietético de cálcio e vitamina D é de extrema importância. De facto, no decorrer do processo de remodelação óssea, as glândulas paratiroides produzem a PTH, estimulando dessa forma a produção de vitamina D₃, um dos fatores sistémicos que controla a formação e a reabsorção óssea. (Gimenez *et al.*, 2007). Foi sugerido que a vitamina D aumenta a reabsorção óssea e estimula a aposição óssea no lado de tensão (Ramos *et al.*, 2005).

A vitamina D₃ estimula a diferenciação dos pró-monócitos em monócitos e, estes em osteoclastos e também a síntese e a secreção de prostaglandina E₂ pelos monócitos, macrófagos, linfócitos e osteoblastos, elevando a concentração local de prostanóide. O aumento da concentração da prostaglandina E₂ ativa os osteoblastos para produzirem um fator lipossolúvel capaz de iniciar o processo de reabsorção óssea pelos osteoclastos (Gimenez *et al.*, 2007).

A fragmentação da matriz óssea que resulta do processo de reabsorção liberta fatores de crescimento para as células mesenquimais indiferenciadas perivasculares que migram para o local da reabsorção atraídas quimicamente. Após a sua diferenciação em osteoblastos passam a sintetizar e secretar componentes da matriz óssea (colagénio tipo I, osteopontina, osteocalcina, osteonectina e proteoglicanos) capazes de controlar a formação do tecido ósseo (Gimenez *et al.*, 2007).

Foi injetado um metabolito de vitamina D no ligamento periodontal de gatos durante várias semanas e constatou-se que a vitamina D tinha aumentado em 60% o movimento dentário, comparativamente ao grupo de controlo, devido ao aumento dos osteoclastos no local de pressão, como detetado histologicamente. Foi investigada a diferença entre o local injetado com vitamina D e outro com PGE₂, nos dois grupos. Constatou-se que entre os dois grupos não existe diferença significativa entre a aceleração. Contudo, o lado de osteoblastos no lado de pressão que foi injetado com vitamina D era maior comparativamente ao lado com PGE₂. Isto indica que a vitamina D poderá ser mais eficaz na remodelação óssea (Nimeri *et al.*, 2013).

Demonstrou-se que a administração tópica de 1,25-dihidroxicolecalciferol aumenta a movimentação dentária, sem efeito colateral bioquímico, microscópico ou clínico aparentes. Microscopicamente verificou-se uma reabsorção frontal dos ossos alveolares, estando presentes clastos mononucleares e células precursoras clásticas (Ramos *et al.*, 2005).

Foi desenvolvido um estudo por Blanco *et al* cujo principal objetivo era determinar se uma dose sistémica de um suplemento de calcitriol (0,25µg) acelerava o movimento de retração do canino mais do que 60 d comparado com o grupo de controlo. 10 indivíduos recebiam uma dose oral de calcitriol 0,25 µg diariamente, durante 60 dias

e foram monitorizados 10 vezes; os restantes 10 indivíduos foram controlos. No grupo experimental verificou-se um aumento na taxa de movimento ($P = 0.00028$). Concluiu-se que a velocidade média de movimento foi maior no grupo experimental do que no grupo de controlo (Camacho *et al.*, 2014).

Para que se obtenham resultados ortodônticos favoráveis e estáveis com o decorrer do tempo é necessário planear individualmente cada caso, possibilitando assim uma resposta sistémica adequada. Deve-se verificar se existe alguma deficiência nutricional ou alteração hormonal, avaliando possíveis sinais que apontem para perda de controlo da mecânica ortodôntica, como dor ou mobilidade dentária, respeitando-se assim as condições de cada paciente (Gimenez *et al.*, 2007).

A utilização clínica de vitamina D em Ortodontia carece de mais investigações, para que seja determinado a dosagem correta, a frequência de administração bem como os efeitos locais ou sistémicos decorrentes da sua utilização a longo prazo (Ramos *et al.*, 2005).

ii. Vitamina D e ATM

Jagur *et al* (2011) realizaram um estudo randomizado de base populacional, no sentido de avaliar uma possível relação entre alterações radiográficas na ATM, níveis de vitamina D e de marcadores ósseos bem como o número de dentes perdidos. Foi demonstrado que uma densidade mineral óssea dentro dos limites normais assume uma enorme relevância na prevenção de doença temporomandibular e na perda de dentes (Jagur *et al.*, 2011).

CTX-1 (C-Telopeptide crosslaps of type I collagen) é considerado um dos marcadores mais sensíveis para a reabsorção óssea. Elevados níveis de CTX-1 estão associados a baixos níveis de 25-hidroxivitamina D, o que demonstra que uma reabsorção óssea mais pronunciada é acompanhada de uma deficiência de 25-hidroxivitamina D (Jagur *et al.*, 2011). Níveis baixos de 25-hidroxivitamina D poderão estar associados a uma destruição dos tecidos mineralizados da ATM, pelo que esta situação pode ser retardada ou neutralizada corrigindo os níveis de 25-hidroxivitamina D nos pacientes.

Suplementos de vitamina D poderão reforçar a densidade óssea na mandíbula. Contudo, é necessária mais investigação para confirmar esta hipótese (Jagur *et al.*, 2011).

iii. Vitamina D e Implantologia

Atualmente, os implantes dentários constituem uma solução segura nos casos de reabilitação funcional e estética de pacientes que apresentem edentulismo parcial ou total. Contudo, por vezes verifica-se a ocorrência de falhas precoces, associadas a fatores de risco do próprio paciente, o que impele uma investigação relativamente aos mecanismos que regulam e controlam o metabolismo ósseo (Mangano *et al.*, 2016).

Recentemente têm sido feitas investigações para clarificar o efeito da deficiência de vitamina D na osteointegração de implantes dentários (Bryce *et al.*, 2014). A maioria desses estudos parecem indicar um efeito positivo da vitamina D na osteointegração (Mangano *et al.*, 2016). Contudo, até ao momento, ainda não está totalmente clarificado a relação entre o metabolismo ósseo, a vitamina D e a falha precoce de implantes dentários bem como o efeito positivo da suplementação de vitamina D na cicatrização do tecido ósseo peri-implantar (Fretwurst *et al.*, 2016).

Com o objetivo de investigar alguma relação entre os níveis sanguíneos de vitamina D e a ocorrência de falhas precoces na colocação de implantes dentários, foi realizado um estudo retrospectivo, tendo sido selecionados 822 pacientes, divididos em 3 grupos. Os níveis séricos médios de vitamina D na população geral foram de 29,9 ng/mL. Em pacientes onde se verificaram falhas precoces em implantes dentários os níveis séricos médios de vitamina D foram 25,5 ng/mL (Mangano *et al.*, 2016).

Análises estatísticas reportam uma incidência bastante baixa de falhas precoces em pacientes com níveis sanguíneos de vitamina D acima de 30 ng/mL (2,2%). A incidência de falhas precoces foi quase o dobro em pacientes com níveis sanguíneos de vitamina D insignificantes, de 10 a 30 ng/mL e torna-se ainda maior em pacientes com grave deficiência de vitamina D (9,0%) (Mangano *et al.*, 2016).

Embora as análises estatísticas tenham revelado uma tendência para o aumento da incidência de falhas em pacientes com uma grave deficiência de vitamina D, a análise não revelou uma diferença estatisticamente significativa na incidência de falhas precoces de implantes nos 3 grupos de pacientes ($P = 0,15$). Resultados similares foram obtidos comparando a incidência de falhas no grupo de pacientes com deficiência grave com a incidência de falhas no grupo de pacientes com deficiência severa ($P=0,14$). As análises

estatísticas não revelaram uma incidência significativa, entre incidência de falhas no grupo de pacientes com níveis séricos de vitamina D acima de 30 ng/mL e a incidência de falhas nos outros grupos de pacientes ($P = 0,13$) (Mangano *et al.*, 2016).

Níveis deficientes de vitamina D poderão colocar em risco uma osteointegração adequada de implantes dentários, pelo que se torna necessário fazer uma avaliação prévia a pacientes sujeitos a tratamentos de reabilitação prolongados, antes da colocação de implantes dentários (Bryce *et al.*, 2014).

A administração e correção das concentrações de vitamina D semanas antes da colocação de um implante dentário poderá ser vantajosa, nomeadamente em pacientes que apresentem níveis deficientes de vitamina D. Nestes pacientes, de deficiência crónica, a suplementação de vitamina D deverá manter-se para toda a vida para que ocorra uma boa remodelação óssea ao redor do implante. É necessária mais investigação para confirmar esta hipótese (Mangano *et al.*, 2016).

iv. Vitamina D e Periodontologia

A vitamina D assume um papel relevante na manutenção do nível ósseo e na imunidade, pelo que níveis insuficientes da mesma poderão afetar negativamente o periodonto (Bashutski *et al.*, 2011). A vitamina D poderá influenciar um potencial risco de doença periodontal através da manutenção da saúde óssea alveolar, prevenindo a sua perda, e através de uma atividade anti-inflamatória e anti-microbiana (Perayil *et al.*, 2015).

As células do ligamento periodontal expressam a 1α -hidroxilase e convertem a 25-hidroxivitamina D na 1,25-dihidroxivitamina D, pelo que a vitamina D_3 poderá desempenhar um papel importante na função do ligamento periodontal, numa situação de doença periodontal (Andrukhov *et al.*, 2014).

Foi desenvolvido um estudo que tinha como finalidade averiguar se a 25-hidroxivitamina D e a 1,25-dihidroxivitamina D influenciavam a produção de mediadores pró-inflamatórios (IL-6, IL-8 e MCP-1) produzidos pelas células do ligamento periodontal humano, em resposta à estimulação de patogénios periodontais. Observou-se que a 25-hidroxivitamina D inibiu a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células do ligamento periodontal. Segundo o estudo em causa, a vitamina D_3 modula a resposta

inflamatória nas células do ligamento periodontal através de um recetor da vitamina D₃ (Andrukhov *et al.*, 2014). A vitamina D poderá reduzir o risco de inflamação gengival devido aos seus efeitos anti-inflamatórios (Bashutski *et al.*, 2011).

A vitamina D₃ regula a diferenciação osteogénica nas células do ligamento periodontal, podendo afetar o osso alveolar, sendo plausível concluir que o metabolismo da vitamina D₃ poderá assumir um papel de relevo na regulação da homeostase dos tecidos periodontais, particularmente durante uma situação de inflamação (Andrukhov *et al.*, 2014).

A ação da vitamina D₃ na resposta inflamatória tem de ser clarificada. Por um lado, a diminuição da produção de mediadores pró-inflamatórios pela vitamina D₃ poderá reduzir a capacidade do sistema imunitário reconhecer e eliminar microorganismos patogénicos. Contudo, representa um mecanismo de proteção que proíbe uma resposta excessiva pró-inflamatória e a destruição de tecidos (Andrukhov *et al.*, 2014).

A regulação dos níveis de expressão dos VDR nas células do ligamento periodontal pode ser um fator importante que influencia as propriedades funcionais dos tecidos periodontais. Os VDR exibem polimorfismos que poderão contribuir para diferentes doenças infecciosas. Estudos indicam uma relação entre o polimorfismo do VDR e a periodontite agressiva e crónica. A possibilidade de polimorfismo de VDR contribuir para a regulação da resposta inflamatória pela vitamina D₃ nas células do ligamento periodontal não pode ser excluído e necessita de mais investigação. (Andrukhov *et al.*, 2014).

Uma vez que a vitamina D₃ influencia a resposta inflamatória dos tecidos periodontais, poderá ser considerada como uma possível arma terapêutica na doença periodontal (Andrukhov *et al.*, 2014).

v. Vitamina D e Medicina Dentária Conservadora

A vitamina D desempenha um papel crucial na homeostase dos níveis de cálcio e de fosfato, sendo necessária para a calcificação dos tecidos duros, pelo que níveis insuficientes de vitamina D têm como consequência uma hipocalcificação da dentina e do esmalte, e estão associados a uma desmineralização da estrutura dentária, devido à

redução da concentração dos iões de cálcio e de fosfato (Dudding *et al.*, 2015; Schroth *et al.*, 2014; Woo *et al.*, 2015).

Os ameloblastos e os odontoblastos constituem células-alvo para a forma ativa da vitamina D, pelo que é presumível que uma deficiência em vitamina D esteja relacionada com o desenvolvimento de patologias ao nível esmalte (Kühnisch *et al.*, 2015).

Níveis pré-natais baixos de vitamina D poderão influenciar a dentição primária, através do desenvolvimento de cáries precoces na infância, na dentição primária de crianças até aos 72 meses de idade (Schroth *et al.*, 2014; Schroth *et al.*, 2013).

A radiação solar ultravioleta (UVB), através da produção da vitamina D bem como a suplementação de vitamina D parecem ter efeito na redução do risco de cáries (Grant, 2011).

Os metabolitos da vitamina D induzem a diferenciação osteogénica ao nível da polpa dentária e nas células do folículo dentário. O efeito da 1,25 di-hidroxitamina D na diferenciação dos odontoblastos nas células da polpa dentária ainda carece de mais investigações (Woo *et al.*, 2015).

4. Insuficiência e Deficiência de Vitamina D

i. Fatores de risco/causas

Estima-se que no mundo existem cerca de um bilião de pessoas com insuficiência ou deficiência dos níveis de vitamina D (Reichrath, 2009). Existem alguns grupos de risco para o desenvolvimento de deficiência de vitamina D, nomeadamente mulheres grávidas, crianças, obesos, pessoas de idade hospitalizadas ou que residam em lares, pacientes com pele tipo I, transplantados e outros pacientes que estejam sujeitos a terapias imunossupressoras, devendo ser, por isso, monitorizados (Reichrath, 2009; Hosseinezhad *et al.*, 2013).

Existem inúmeros fatores que poderão influenciar a produção cutânea de vitamina D. Um protetor solar com fator de proteção 30 aplicado corretamente reduz em cerca de 95% a 99% a capacidade da pele produzir vitamina D. Indivíduos de cor negra são 90% menos eficientes a produzir vitamina D, comparativamente a indivíduos de cor clara. A poluição no ar com níveis aumentados de ozono e de dióxido de nitrogénio absorvem a

radiação ultravioleta (UVB) e tal facto constitui um fator de risco muitas vezes negligenciado para níveis insuficientes de vitamina D. A latitude e as estações do ano também afetam a prevalência da insuficiência e deficiência de vitamina D, uma vez que esta aumenta durante os meses de Inverno e diminui durante o Verão (Hossein-nezhad *et al.*, 2013). O envelhecimento constitui também um fator de risco para níveis insuficientes ou deficientes de vitamina D, devido à capacidade reduzida da pele sintetizar a pró-vitamina D, a uma menor exposição solar, alimentação por vezes inadequada, menor absorção gastrointestinal e devido a uma possível utilização de fármacos que interferem na absorção e no metabolismo da vitamina D (Junior *et al.*, 2011).

ii. Tratamento da Deficiência de Vitamina D

Segundo a Sociedade de Endocrinologia a deficiência de vitamina D verifica-se com níveis de 25-hidroxivitamina D iguais ou inferiores a 20 ng/mL, níveis insuficientes de vitamina D entre 21 e 29 ng/mL e níveis suficientes de vitamina D iguais ou superiores a 30 ng/mL. A manutenção dos níveis de 25-hidroxivitamina D entre 40 e 60 ng/mL é ideal e até 100 ng/mL é seguro. A intoxicação de vitamina D normalmente não se verifica até 150 ng/mL (Hossein-nezhad *et al.*, 2013; Wacker *et al.*, 2013).

O melhor método para determinar o estado de vitamina D é através da medição dos níveis sanguíneos de 25-hidroxivitamina D. Embora a forma biologicamente ativa da vitamina D seja a 1,25 di-hidroxivitamina D, esta não informa sobre o estado real dos níveis de vitamina D, uma vez que normalmente em crianças e adultos com deficiência em vitamina D, esta se encontra em níveis normais, ou até mesmo elevados (Hossein-nezhad *et al.*, 2013).

Os níveis de vitamina D necessários a cada indivíduo variam consoante a sua idade, o seu peso, a gordura corporal, a cor da pele, a estação do ano, a latitude e os hábitos de exposição solar. O tratamento de níveis deficientes de Vitamina D pode ser feito a partir da exposição à luz solar ou à luz UVB artificial, ou ainda através da suplementação (Cannell, *et al.*, 2008; Luśnia, 2016). Adultos e crianças obesos precisam de duas a cinco vezes mais de vitamina D para tratar e prevenir níveis deficientes da mesma (Hossein-nezhad *et al.*, 2013).

Atualmente, sabe-se que para evitar uma deficiência de vitamina D na população, deve ser ingerida uma quantidade diária que varia entre 1000 a 2000 IU de vitamina D (Reichrath, 2009). Uma ou duas exposições por semana deverão proporcionar níveis ideais de 25-hidroxivitamina D, sendo que tal facto irá estar dependente dos níveis sanguíneos de 25-hidroxivitamina D (Cannell, *et al.*, 2008). A exposição solar de braços e pernas por períodos de 5 a 30 minutos, entre as 10h da manhã e as 15h da tarde, duas vezes por semana pode ser adequado para prevenir uma deficiência de vitamina D (Kulie, *et al.*, 2009).

Apesar de não restarem dúvidas de que a radiação ultravioleta é mutagénica, constituindo a principal causa para o desenvolvimento de cancro da pele, é de extrema importância que as campanhas de saúde relativas à proteção solar abordem tanto os aspetos positivos como os negativos da exposição solar. Várias vidas podem ser prolongadas através de uma exposição cuidadosa da luz solar, ou através da suplementação de vitamina D, especialmente durante os meses de Inverno (Reichrath, 2009).

O tratamento de eleição para a deficiência de vitamina D é o colecalciferol (Vitamina D₃). A suplementação oral de vitamina D assume um maior desafio comparativamente ao tratamento através da exposição à radiação UVB. Embora não seja frequente, existe um risco de toxicidade inerente à suplementação oral, o que não se verifica através da exposição solar (Cannell, *et al.*, 2008). A vitamina D obtida através da suplementação é benéfica para tratar níveis insuficientes ou deficientes de vitamina D, exceto no caso de pacientes que apresentem mal absorção gastrointestinal (Wolpowitz, *et al.*, 2006).

A toxicidade à vitamina D verifica-se com níveis sorológicos de 25-hidroxivitamina D acima dos 150 ng/mL. Doses elevadas de vitamina D podem resultar em hipercalcemia, hipercalciúria e hiperfosfatémia que por sua vez estão associados a calcificação vascular e nefrolitíase, a longo prazo (Binkley *et al.*, 2010; Hossein-nezhad *et al.*, 2013).

III – Discussão e Conclusão

A vitamina D é um micronutriente extremamente importante para uma diversidade de órgãos e funções do corpo humano, sendo por isso essencial para o funcionamento do organismo.

Ao longo dos anos, a vitamina D tem sido alvo de estudos, dando origem a uma série de publicações que evidenciam a sua grande utilidade nas mais variadas funções biológicas.

Atualmente, a elevada prevalência de níveis inadequados de vitamina D constitui uma epidemia à escala global que atinge todas as faixas etárias, quer seja devido a fatores ambientais quer ao próprio indivíduo, que influenciam a sua síntese endógena.

Os artigos estudados demonstram efeitos benéficos da suplementação com Vitamina D em determinadas condições clínicas. Contudo, existem algumas controvérsias na literatura relativamente aos valores ideais para a suplementação com Vitamina D.

Apesar do elevado número de estudos acerca da vitamina D, a sua utilização clínica em Medicina Dentária, nomeadamente em pacientes sujeitos a colocação de implantes dentários, a tratamento ortodôntico, ou que se encontram periodontalmente comprometidos, carece de mais estudos, para que seja possível estabelecer a dosagem correta, a frequência de administração bem como os efeitos decorrentes da sua utilização a longo prazo.

É crucial que todos os estudos façam referência de forma acurada e sistemática dos valores da vitamina D e dos seus períodos de monitorização.

Entre os profissionais de saúde deve verificar-se um reconhecimento da importância clínica da vitamina D de forma a consciencializar a população relativamente aos benefícios nutricionais desta vitamina.

IV – Referências Bibliográficas

- Alves, M. *et al.* (2013). Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 8 (1), pp.32-39.
- Amano, Y., Komiyama, K. & Makishima, M. (2009). Vitamin D and periodontal disease. *Journal of Oral Science*, 51(1), pp. 11-20.
- Andrukhov, O. *et al.* (2014). Both 25-hydroxyvitamin-D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin-D₃ reduces inflammatory response in human periodontal ligament cells. *Plos One*, 9 (2), pp. 1-10.
- Barral, D., Barros, A. C. & Araújo, R. P. C. D. (2007). Vitamin D: A Molecular Approach. *Pesquisa Brasileira Odontopediatria Clinica Integrada*, 7 (3), pp.309-315.
- Bashutski, J. D. *et al.* (2011). The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *J Dent Res*, 90 (8), pp. 1007-1012.
- Beastall, G. & Rainbow, S (2008). Vitamin D Reinvented: Implications for Clinical Chemistry. *Clinical Chemistry*, 54 (4), pp. 630-632.
- Binkley, N., Ramamurthy, R. & Krueger, D. (2010). Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 39(2), pp. 287-304.
- Bryce, S. L. C. G. & MacBeth, W. C. N. (2014). Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *J Royal Naval Medical Service*, 100(3), pp. 328-332.
- Camacho, A. D. & Cujar, S. A. V. (2014). Dental movement acceleration: Literature review by na alternative scientific evidence method. *World Journal of Methodology*, 4 (3), pp. 151-162.
- Cannell, J. J. & Hollis, B. W. (2008). Use of vitamina D in Clinical Practice. *Alternative Medicine Review*, 13 (1), pp. 6-20.
- Castro, L. C. G. (2011). O sistema endocrinológico da vitamina D. *Arq Bras*, 55 (8), pp.566-575.

- Corcoran, A. *et al.* (2015). Biological evaluation of new vitamin D₂ analogues. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 164 (2016), pp. 66-71.
- Dudding, T. *et al.* (2015). Re-examining the association between vitamin D and childhood caries. *Plos One*, 10(12), pp. 1-13.
- Fretwurst, T. *et al.* (2016). Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *International Journal of Implant Dentistry*, 2(24), pp. 1-6.
- Galvão, L. O. *et al.* (2013). Considerações atuais sobre a vitamina D. *Brasília Med*, 50 (4), pp.324-332.
- Gimenez, C. *et al.* (2007). Principais alterações sistêmicas relacionadas com a movimentação dentária induzida. *RGO*, 55 (2), pp. 191-195.
- Grant, W. (2011). A review of the role of solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D in reducing risk of dental caries. *Dermato-Endocrinology*, 3(3), pp. 193-198.
- Hossein-nezhad, A. & Holick, M. F. (2011). Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*, 88(7), pp. 720-755.
- Jagur, O. *et al.* (2011). Relationship between radiographic changes in the temporomandibular joint and bone mineral density: A population based study. *Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 13 (2), pp. 42-48.
- Javier, M. M. J., Mónica, C. G., & Eliezer, G. L. Movimiento dentario ortodóncico: factores modificantes y alteraciones Tisulares. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatria*, pp.1-10.
- Junior, E. P. S. *et al.* (2011). Epidemiologia da deficiência de vitamin D. *Revista Científica do ITPAC*, 3(4), pp. 1-5.
- Kühnisch, J. *et al.* (2015). Elevated serum 25(OH)-vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization. *Journal of Dental Research*, 94(2), pp. 381-387.
- Kulie, T. *et al.* (2009). Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*, 22(6), pp. 698-706.

- Lichtenstein, A. *et al.* (2013). Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59 (5), pp. 495-506.
- Lusnia, K. M. (2016). Vitamin D in critically patientes. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 48(3), pp. 201-207.
- 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. *Hindawi Publishing Corporation*, 2016 (2016), pp. 1-7.
- Mendes, M. *et al.* (2003). Avitaminoses e suas manifestações bucais, *International Journal of Dentistry*, 2(2), pp.257-261.
- Nimeri, G. *et al.* (2013). Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment – a frontier in orthodontics. *Progress in Orthodontics*, 14 (42), pp. 1-8.
- Oliveira, V. *et al.* (2014). Influência da vitamina D na saúde humana. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 48 (3), pp.339-347.
- Perayil, J. *et al.* (2015). Influence of vitamin D & calcium supplementation in the management of periodontitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9 (6), pp. 35-38.
- Pereira, F., & Almeida, M. D. V. (2008). Vitamina D: uma verdadeira hormona. *Nutricias*, pp. 42-47.
- Radlovic, N. *et al.* (2012). Vitamin D in the light of current knowledge. *Srp Arh Celok Lek*, 140 (1-2), pp. 110-114.
- Ramos, L. V. T., Furquim, L. Z. & Consolaro, A. (2005). A influência de medicamentos na movimentação ortodôntica – uma análise crítica da literatura. *R Dental Press Ortop Facial*, 10(1), pp. 122-130.
- Reichrath, J. (2009). Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency. *British Journal of Dermatology*, 161 (3), pp. 54-60.
- Schroth, R. *et al.* (2013). Vitamin D status of children with severe early childhood caries: a case-control study. *BMC Pediatrics*, 13(174), pp. 1-8.
- Schroth, R. *et al.* (2014). Prenatal vitamin D and dental caries in infants. *Pediatrics*, 133(5), pp. 1277-1284.

Silva, J. M. (2007). Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina D, *Acta Reumatológica Portuguesa*, 32 (3), pp. 205-229.

Wacker, M. & Holick, M. F. (2013). Vitamin D – effects on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5, pp. 111-148.

Wimalawansa, S. (2012). Vitamin D in the new millennium. *Current Osteoporosis Reports*, 10 (1), pp. 4-15.

Wolpowitz, D. & Gilchrest, B. A. (2006). The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *American Academy of Dermatology*, 54(2), pp. 301-317.

Woo, Su. *et al.* (2015). Vitamin D promotes odontogenic differentiation of human dental pulp cells via ERK activation. *Molecules and Cells*, 37(8), pp. 604-609.