

**Faculdade Sete Lagoas - FACSETE**

Herica Carvalho de Sousa Gomes

**INFLUÊNCIA DA VITAMINA D, DEFICIÊNCIA E SUPLEMENTAÇÃO, NA  
OSSEOINTEGRAÇÃO: REVISÃO DA LITERATURA.**

**São Caetano do Sul  
2021**

HERICA CARVALHO DE SOUSA GOMES

**INFLUÊNCIA DA VITAMINA D, DEFICIÊNCIA E SUPLEMENTAÇÃO, NA  
OSSEOINTEGRAÇÃO: REVISÃO DA LITERATURA.**

Monografia apresentada ao curso superior de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial a obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dra. Mariana dos Santos Fernandes Lopes

**São Caetano do Sul  
2021**

Carvalho de Sousa Gomes, Herica  
**INFLUÊNCIA DA VITAMINA D, DEFICIÊNCIA E SUPLEMENTAÇÃO,  
NA OSSEINTEGRAÇÃO: REVISÃO DA LITERATURA.**  
Carvalho de Sousa Gomes, Herica; São Caetano do Sul – 2021.  
Pag. 33

Orientador: Prof.<sup>a</sup>. Dra. Mariana dos Santos Fernandes Lopes  
Monografia – Faculdade Sete Lagoas.  
Sete Lagoas ,2021

1-Vitamina D 2- Osseointegração 3 - Implante dentário.


Herica Carvalho de Sousa Gomes.


**INFLUÊNCIA DA VITAMINA D, DEFICIÊNCIA E SUPLEMENTAÇÃO, NA  
OSSEointegração: REVISÃO DA LITERATURA.**


Monografia apresentada ao curso superior de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial a obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Área de concentração: Odontologia

Aprovada em 13/03/21 pela banca constituída dos seguintes professores:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Alex Casati Lopes

  
\_\_\_\_\_  
Prof.(a). Dra. Mariana dos Santos Fernandes Lopes

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Rodrigo Takamura Otaga

Dedico,  
Aos que muito amo.  
A Deus, por renovar as minhas forças a cada dia.  
A toda minha família pelo incentivo e carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores, que me ensinaram, os fundamentos da implantodontia, com muita sabedoria e paciência.

Em especial a minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dra. Mariana dos Santos Fernandes Lopes, pela dedicação e paciência na elaboração do meu projeto, muito obrigada.

Aos meus colegas de turma pelo enorme prazer em conhecê-los. Obrigada, pela contribuição valiosa durante toda a jornada.

À Instituição ABO, aos docentes, diretores, coordenadores e administração, que proporcionaram o melhor dos ambientes para que esse trabalho fosse realizado.

Aos meus queridos pacientes que sempre foram pacientes e respeitosos, sendo de suma importância para o meu aprendizado. Muito Obrigada.

Só eu sei cada passo por mim dado  
Nessa estrada esburacada que é a vida,  
Passei coisas que até mesmo Deus dúvida,  
Fiquei triste, capiongo, aperreado,  
porém nunca me senti desmotivado,  
me agarrava sempre numa mão amiga,  
e de forças minha alma era munida  
pois do céu a voz de Deus dizia assim:  
-Suba o queixo, meta os pés, confie em mim,  
vá pra luta que eu cuido das feridas.

*(Bráulio Bessa, 2015)*

## RESUMO

A vitamina D tem sido bastante estudada por médicos e dentistas devido a sua influência no metabolismo ósseo e no sistema imunológico. A reabilitação com implantes osseointegrados é um tratamento de longevidade, porém ainda apresenta falhas, que podem estar relacionadas a problemas da superfície do implante, da técnica cirúrgica, da qualidade e quantidade óssea ou relacionado a saúde sistêmica do paciente. A concentração dessa hormona está relacionada a cada fase da osseointegração. Esse trabalho vem descrever a influência da vitamina D na osseointegração e se o implantodontista deve se preocupar com a suplementação. Para isso foi realizado uma revisão da literatura, para avaliar a importância de se determinar o nível sérico da vitamina D antes da colocação de implantes dentários ou mesmo na realização de enxertos ósseos e uma possível necessidade de suplementação. O principal objetivo desse trabalho foi conscientizar os implantodontistas se a deficiência de vitamina D pode estar associada a falhas na osseointegração dos implantes. Concluiu-se que para o sucesso na reabilitação sobre implantes há a necessidade de uma anamnese muito bem realizada, avaliação de exames clínicos laboratoriais e exames de imagens analisados com cautela. A literatura tornou-se bastante controversa no quesito suplementação. Por isso, há a necessidade de mais estudos controlados para tal avaliação.

Palavras – chaves: vitamina D, osseointegração, implante dentário.



## **ABSTRACT**

Vitamin D has been extensively studied by doctors and dentists due to its influence on bone metabolism and the immune system. Rehabilitation with osseointegrated implants is a longevity treatment, but it still has flaws, which can be related to problems of the implant surface, surgical technique, bone quality and quantity or related to the systemic health of the patient. The concentration of this hormone is related to each phase of osseointegration. This work describes the influence of vitamin D on osseointegration and whether the implantodontist should be concerned with supplementation. For this, a literature review was carried out to assess the importance of determining the serum level of vitamin D before placing dental implants or even performing bone grafts and a possible need for supplementation. The main objective of this work was to make implantodontists aware of whether vitamin D deficiency may be associated with failures in implant osseointegration. It is concluded that for successful rehabilitation on implants, there is a need for a very well performed anamnesis, evaluation of complementary clinical laboratory tests and imaging tests. We must emphasize the importance of serum vitamin D levels for good osseointegration. The literature has become quite controversial in terms of supplementation. Therefore, there is a need for more controlled studies for such an assessment.

**Keywords: vitamin D, osseointegration, dental implant.**

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	VIII
<b>ABSTRACT</b> .....	IX
1. <b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
2. <b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	2
3. <b>PROPOSIÇÃO</b> .....	10
4. <b>DISCUSSÃO</b> .....	11
4.1. Mecanismo da ação da osseointegração.....	11
4.2. Metabolismo da vitamina D e sua influência na osseointegração....	12
4.3. Suplementação da vitamina D e quando realizar.....	14
4.5. Considerações ao implantodontista.....	16
5. <b>CONCLUSÃO</b> .....	17
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	18

## 1. INTRODUÇÃO

A reabilitação do sistema mastigatório com implantes dentários, se tornou uma solução viável para pacientes parcialmente ou totalmente edêntulos, melhorando os aspectos estéticos e funcionais.

Implantes osseointegrados, estáveis, em longo prazo são o principal objetivo da implantodontia. Mas, ainda há um índice de perdas de 5% que podem ocorrer, devido ao estado geral de saúde do paciente, características da superfície do implante, falhas no protocolo cirúrgico e pela qualidade e quantidade do osso no local do implante<sup>8</sup>.

A osseointegração, depende do metabolismo ósseo e baixos níveis de vitamina D no sangue podem afetar negativamente a formação de osso ao redor dos implantes dentários. Fretwurst *et al.* (2016), investigaram a possível conexão entre os níveis séricos de vitamina D e a falha precoce do implante dentário, ou seja, falha que ocorre dentro de 4 meses após a colocação, antes da conexão do pilar protético, ou até mesmo após a reabilitação protética. Portanto, a vitamina D passa a ter um papel de importância na odontologia, quando foi apontada como um agente fundamental para a cura do raquitismo, doença conhecida desde o século XVII em decorrência da deficiência da vitamina D. Os pacientes apresentavam um número eminente de falhas no processo de osseointegração devido a insuficiência da vitamina D<sup>10,12</sup>.

Os efeitos da vitamina D no metabolismo ósseo e no sistema imunológico tem levado médicos, dentistas, cirurgiões maxilofaciais e implantodontistas a se interessarem nos seus efeitos provocados no metabolismo ósseo e no sistema imunológico. A sua correta concentração hormonal é de 30ng /mL eventualmente estabelecida com a eficácia em cada fase da osseointegração. O primeiro período após a cirurgia de implante também depende crucialmente do papel da vitamina D na indução de citocinas anti-inflamatórias e na redução do nível de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo assim a resposta do corpo à intervenção cirúrgica<sup>11</sup>.

Na área da implantodontia, a ação do calcitriol (vitamina D) determina a absorção de cálcio que provém da alimentação pelo intestino delgado, sendo capaz de estimular a diferenciação de células estromais para células osteoblásticas, e assim

potencializar a síntese de osteocalcina, imprescindível para o processo de mineralização do tecido ósseo<sup>2</sup>.

Sendo assim, a proposta deste trabalho foi uma revisão de literatura sobre a influência da vitamina D na osseointegração dos implantes dentários e quando há necessidade de suplementação dessa vitamina.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

Christakos *et al.* (2003)<sup>7</sup> tiveram como objetivo de analisar os efeitos do metabolismo ósseo através de uma análise da revisão da literatura. O metabolismo biologicamente ativo da vitamina D é um secosteroide cujo mecanismo de ação genômico é semelhante ao de outros hormônios esteróides. O significado funcional de proteínas alvo, bem como o significado funcional das proteínas envolvidas no transporte e metabolismo da vitamina D é também de grande importância. Um novo panorama foi obtido usando esta tecnologia (estudos usando knockout e camundongos transgênicos), relacionada ao significado fisiológico da proteína de ligação à vitamina D (DBP), usada para transportar metabólitos da vitamina D, bem como o significado fisiológico de proteínas alvo incluindo 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, 24-hidroxiase (24(OH)ase), 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>- 1 $\alpha$ -hidroxiase (1 $\alpha$ -(OH)ase), VDR e osteopontina. A estrutura cristalina do DBP e o domínio de ligação ao ligante do VDR têm recentemente relatado, explicando, em parte, as propriedades únicas dessas proteínas. A principal ação de 1,25(OH)<sup>2</sup> D<sub>3</sub> (1,25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>) é a manutenção da homeostase do cálcio e efeitos sobre numerosos sistemas celulares, incluindo efeitos no sistema imunológico e no crescimento e diferenciação de células neoplásicas. O transporte da vitamina D é feito pela proteína de ligação (DBP) para o fígado onde é hidroxilado em C-25, resultando na formação de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>(25(OH) D<sub>3</sub>). 25 (OH) D<sub>3</sub> é transportado pelo DBP para o rim. Na covolução proximal dos túbulos retos do rim 25 (OH) D<sub>3</sub> é hidroxilado na posição 1 $\alpha$  resultando na formação da forma ativa da vitamina D.

Com o objetivo de analisar o efeito da deficiência da vitamina D na osseointegração, Kelly *et al.* (2009)<sup>12</sup>, avaliaram catorze ratos machos, induzidos a deficiência de vitamina D por meio de uma dieta modificada e ausência de luz. Determinaram dois grupos sendo, sete ratos formando o grupo controle e sete ratos compondo o grupo induzido. Após estabelecido os níveis séricos das vitaminas D, Ca e P cada rato recebeu um implante na região do fêmur. Este, por sua vez possuía a superfície tratada com duplo ataque ácido (DAE) ou modificado com deposição cristalina discreta (DCD) de nanopartículas de hidroxiapatita. Passados 14 dias de cicatrização, as amostras foram submetidas a análises biomecânicas, teste de tração e histomorfometria. Quanto aos resultados, observaram que no teste tração os

implantes no grupo com vitamina D insuficiente mostraram valores significativamente menores ( $15,94 \pm 8,20$  N,  $n = 7$ ;  $15,63 \pm 3,96$  N,  $n = 7$ , respectivamente) do que aqueles do grupo controle ( $24,99 \pm 7,92$  N,  $n = 7$ ,  $p < 0,05$ ;  $37,48 \pm 17,58$  N,  $n = 7$ ,  $p < 0,01$ , respectivamente). A relação de contato osso-implante também foi significativamente reduzida no grupo de vitamina D insuficiente. Assim os autores confirmaram que, a insuficiência da vitamina D também pode diminuir a remodelação óssea em torno do implante e prolongar o tempo de osseointegração, e que o tratamento de superfície dos implantes não favoreceu a aceleração desse processo. Sendo assim, concluíram que o efeito da insuficiência de vitamina D prejudicou significativamente o estabelecimento da osseointegração do implante.

Avolio *et al.* (2008)<sup>2</sup>, por meio de revisão da literatura, destacaram a ação da vitamina D3 e da osteocalcina no processo de mineralização do tecido ósseo. Destacaram serem substâncias imprescindíveis ao processo de osseointegração peri-implantar. A osteocalcina é secretada por osteoblastos maduros e por isso possuem relação no processo de mineralização de tecido ósseo com o auxílio da vitamina D, que por sua vez desempenha importante papel na absorção de cálcio.

Zhou *et al.* (2012)<sup>20</sup>, realizaram um estudo para investigar os efeitos da vitamina D3 na osseointegração de implantes. Para isso utilizaram vinte ratas fêmeas que foram submetidas a ovariectomia bilateral para a indução da osteoporose. Passada doze semanas cada rata recebeu dois implantes de titânio na tíbia proximal. A intervenção farmacêutica se deu no primeiro dia pós-operatório sendo divididos aleatoriamente em dois grupos, sendo que dez ratos compuseram o grupo controle e mais dez ratos que pertenciam ao grupo tratado que receberam por via oral  $0,1\text{g/Kg/d}$  de calcitriol (vitamina D3). Oito semanas após a cirurgia, foram realizadas análises tomográficas, histológicas e biomecânicas das tíbias com os parafusos. Como resultados observou-se que o grupo tratado obteve maior ganho de volume ósseo (96,0%), melhor osseointegração (94,4%), melhor trabeculado ósseo (112,5%), espessura trabecular (51,8%), densidade conectiva trabecular (38,0%), e diminuição da separação trabecular em 39,3%. O grupo de vitamina D apresentou densidade óssea 1,2 vezes maior e contato osso-implante 1,5 vezes melhor quando avaliados na histomorfometria. Concluíram que a vitamina D melhorou a osseointegração em ratos com osteoporose.

Após uma pesquisa sistemática por meio de uma revisão da literatura Choukroun *et al.* (2014)<sup>6</sup>, evidenciaram a influência do colesterol de lipoproteína de baixa intensidade e da Vitamina D no metabolismo ósseo. Constataram que o excesso desse colesterol, torna-se responsável por um metabolismo ósseo mais lento, interferindo na osseointegração dos implantes dentários. Portanto, relataram que a vitamina D é um fator chave para ligar a imunidade inata e adaptativa das reações imunológicas e que na sua deficiência esses fatores serão comprometidos, atrasando a osseointegração e tendo um risco maior de infecção na região dos enxertos.

Através de um estudo clínico, Pimentel *et al.* (2016)<sup>16</sup>, analisaram o efeito da suplementação de micronutrientes na reparação óssea em torno dos implantes. Para isso, utilizaram trinta e seis ratos, divididos em dois grupos, dezoito ratos, compondo o grupo controle e dezoito ratos, selecionados para o grupo teste. Cada rato recebeu um implante em sua tíbia e logo após a instalação, administrado diariamente, durante trinta dias, uma fórmula de suplementação, no grupo teste, e uma fórmula de solução de placebo, para o grupo controle. Passado esse período os ratos foram sacrificados e os implantes analisados através de Testes de Força de contra - torque, avaliando a força de ruptura da interface osso-implante, parâmetros micro - CT e análise de tomografia. para determinar o contato osso-implante (BIC) e o volume ósseo. A ingestão diária de micronutrientes em ratos saudáveis, não foram suficientes para beneficiar uma formação óssea peri-implantar.

Fretwurst *et al.* (2016)<sup>10</sup> ilustraram dois casos clínicos com deficiência de vitamina D e falha precoce de implantes. No primeiro caso, o paciente aparentemente saudável, recebeu dois implantes, colocados conforme todos os protocolos. Um dia após a cirurgia o paciente relata dor e perda do implante. Passado, seis meses, nova cirurgia agendada, e recolocação dos dois implantes novamente, após três dias muita dor e ambos os implantes tiveram que ser removidos, sem sinal de qualquer inflamação. Realizaram uma nova triagem e constataram uma deficiência da vitamina D em 11ng/ml, após uma suplementação e um período de cicatrização, a terceira intervenção foi instalado o implante na região do 36, nesse momento o nível de vitamina D apresentava em 46ng/ml e a cirurgia foi realizada com sucesso. No segundo caso, paciente de 51 anos, através de uma cirurgia guiada realizou a colocação do implante na região do 36 e 37, esta transcorreu sem intercorrência. Um

dia de pós-operatório, o paciente relatou um desconforto na área operada, e após 7 dias uma dor intensa e a necessidade da remoção do implante. O nível sérico de vitamina D mostrou uma deficiência (nível sérico de vitamina D 20 ng / ml). Realizado a suplementação da vitamina, uma segunda colocação de implante na região perdida foi realizada com sucesso. Durante as cirurgias podemos ter intercorrências que podem ocasionar a perda dos implantes, uma deficiência adicional de vitamina D pode interferir no equilíbrio do sistema imunológico e o metabolismo ósseo durante a cicatrização, muito se discute quanto a associação da baixa vitamina D e a perda dos implantes mais seu papel na osseointegração é discutido.

Mangano *et al.* (2016)<sup>13</sup>, realizaram um estudo de análises clínicas, que teve por objetivo, verificar possível correlação entre a falha precoce do implante dentário e os baixos níveis séricos de vitamina D. Para esse estudo clínico, houve a seleção de 822 pacientes de um único centro, tratados com implantes dentários no período de 2003 a 2015, tendo a falha precoce como o principal resultado. Após uma análise dos níveis séricos de vitamina D, os pacientes selecionados foram divididos em três grupos, de acordo com a severidade. Constituído esses em: 22 pacientes compondo o grupo severamente deficiente, 406 com baixos níveis e 394 com níveis adequado de vitamina D. Todos, incluídos em um protocolo de acompanhamento. Após, quatro meses das cirurgias, começaram a ser notadas algumas falhas precoces de implante. A análise detectou dos 1625 implantes instalados 9 falhas precoces (2,2%) em pacientes com níveis séricos de vitamina D > 30 ng/mL, 16 falhas precoces (3,9%) em pacientes com níveis entre 10 e 30 ng/mL e 2 falhas precoces (9,0%) em pacientes com níveis <10 ng/mL. Embora apresentado um aumento na incidência de falhas, nos pacientes com o agravamento da deficiência de vitamina D, a diferença entre esses 3 grupos não foi estatisticamente significativa, com a relação da perda de implantes e a deficiência da vitamina D. Concluindo assim, que apesar da tendência para uma maior incidência de falha de implantes no grupo de severa deficiência, o estudo não teve êxito em provar uma relação eficaz entre os baixos níveis séricos de vitamina D e um risco aumentado de falha precoce do implante. A osseointegração depende de muitos fatores, e pode ser difícil identificar qual deles pode determinar o sucesso ou a falha. O autor ainda ressalta estudos que mostra que a administração de vitamina D pode melhorar a cicatrização do tecido ósseo peri-implantar, principalmente suplementar



aqueles pacientes que apresentam baixo nível sérico da vitamina, semanas antes da cirurgia, normalizando o soro e obtendo uma melhor cicatrização.

Fawad *et al.* (2016)<sup>8</sup>, com o objetivo de revisar trabalhos que demonstrassem sistematicamente a eficácia da suplementação de vitamina D3 na osseointegração de implante, realizou buscas, selecionando estudos realizados em animais, tendo como resultado cinco estudos que demonstraram a suplementação de VD3, aumentando a neoformação óssea e peri-implantar, um estudo não mostrou nenhuma relação, e o outro estudo com ratos diabéticos demonstrou que quando feita a suplementação da vitamina D3 junto com a insulina há uma neoformação óssea ao redor do implante. Vale ressaltar que os autores especulam que a suplementação de VD3 irá facilitar a sobrevivência dos implantes em pacientes clinicamente comprometidos, a longo prazo, porém, estudos ainda precisam ser realizados, pois muitas discussões e dúvidas sobre o assunto precisam ser elencadas e elucidadas.

Freitas *et al.* (2017)<sup>9</sup>, realizaram uma revisão da literatura com uma busca detalhada em várias bases de dados, onde se tratasse de vitamina D, deficiência de vitamina D, consolidação óssea e implantes dentários. As pesquisas demonstraram que mesmo escassas e possuindo pequenos números de estudos disponíveis, os autores puderam constatar a consistência das informações e enfatizar a importância da vitamina D na consolidação óssea. A deficiência dessa vitamina poderá ter uma influência significativa no mecanismo de cura óssea, e um papel importante na densidade mineral óssea. Diante da revisão da literatura, os autores enfatizam a necessidade de manter a vitamina D no seu nível adequado no corpo e conclui, com base nos estudos, que é possível afirmar que a vitamina D influencia o processo de consolidação óssea; no entanto seu mecanismo exato ainda não foi definido.

Bubola *et al.* (2017)<sup>5</sup>, buscaram evidências científicas da influência da vitamina D e sua relação com a implantodontia. Para a realização dessa revisão foram selecionados trinta e nove artigos, dentre esses, apenas treze foram escolhidos para a revisão de literatura. Os autores dividiram em dois tópicos: artigos de estudo em animais e de estudo em humanos. No estudo em animais constataram influência da deficiência da vitamina D no metabolismo ósseo ao redor de implantes dentários. Já o número de estudos clínicos em humanos, apresentou, um menor número de artigos, no qual eles não encontraram uma relação da deficiência da vitamina D com o

aumento de risco de perda precoce de implante, porém podemos considerar em relação aos parâmetros clínicos uma influência a mais existente como os vários outros fatores que podem influenciar também na perda do implante. Sendo assim, os autores concluíram que a vitamina D é um importante nutriente para o metabolismo ósseo e na estabilidade ao longo prazo dos implantes. Havendo a necessidade de mais pesquisas, incluindo investigações clínicas dos mecanismos de ação da vitamina D na osseointegração. Uma análise bioquímica mais completa do paciente quanto a sua saúde sistêmica, se torna necessário para um bom prognóstico.

Bezerra *et al.* (2018)<sup>3</sup>, através de uma análise por meio de Revisão da literatura, selecionou sete artigos, onde seis deles eram ensaios pré-clínicos e um relato de caso clínico. Em cinco estudos pré-clínicos, averiguavam as vantagens da suplementação da vitamina D na osseointegração, constatando uma maior área de contato osso-implante e formação óssea peri-implantar. Em apenas um estudo pré-clínico não encontrou tal benefício, convém relatar que nesse estudo a administração da vitamina D foi realizada por meio tópico, diferente dos outros estudos, utilizados por via oral. No estudo clínico selecionado, relatou os casos de pacientes com falha precoce de implante, poucas semanas após a instalação. Passados por uma anamnese mais detalhada, constataram os baixos níveis de vitamina D em ambos os casos. Realizado a suplementação, houve êxito na instalação dos implantes. Concluíram com esses estudos que a vitamina D, tem papel fundamental no processo de osteogênese dos implantes, tendo em vista uma melhora na osseointegração, auxiliando na proliferação de osteoblastos e redução de osteoclastogênese.

Mangano *et al.* (2018)<sup>14</sup>, realizaram um estudo retrospectivo clínico, com o objetivo, de analisar a relação entre baixos níveis séricos de vitamina D e a perda precoce de implantes. Os dados utilizados se deram de registros de uma clínica odontológica privada, pacientes tratados que receberam implantes em um determinado período. Para obter os resultados, o teste qui - quadrado, (variáveis de idade, sexo, hábitos de fumar, históricos de doenças periodontais, e níveis séricos de vitamina D), foi usado para averiguar os efeitos das variáveis relacionadas aos pacientes sobre as perdas precoces dos implantes. Para esse estudo foram incluídos 885 pacientes tratados com um total de 1.740 implantes dentários instalados. No geral foram relatados, 35 perdas, não encontrando correlação das variáveis relacionado aos

pacientes, referente a sexo, idade, hábito de fumar ou história de doença periodontal. Três das perdas relatadas no grupo de paciente com níveis séricos de vitamina D <10ng/ml, 20 no grupo que compunha os com níveis entre 10 e 30ng /ml, e 12 no grupo com níveis maiores de 30ng/ml. Não conseguiram uma diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,105$ ) em relação, ao baixo nível de vitamina D e a perda precoce, apesar de uma tendência para o aumento da incidência de perda em pacientes com baixos níveis séricos.

Vesala *et al.* (2018)<sup>18</sup>, fez uma revisão de literatura que teve como objetivo pesquisar possíveis correlações entre o processo de osseointegração na área odontológica. As pesquisas utilizadas foram aquelas que abrangiam humanos e animais experimentais, apenas artigos escritos em inglês. Dentre eles, nove estudos em animais averiguaram o processo de osseointegração em implantes dentários que puderam ser atribuídos aos efeitos da vitamina D; e cinco estudos utilizaram indivíduos humanos. Entretanto, nenhum dos estudos apresentou diferenças estatisticamente significativas. Pacientes, especialmente com deficiência grave, apresentaram resultados significativos, após a administração sistêmica de vitamina D antes da cirurgia. Esses pacientes mantiveram os níveis de vitamina D, pois garantindo a reconstrução óssea ao redor do implante.

Blasco *et al.* (2019)<sup>4</sup>, tiveram como objetivo pesquisar através de vários estudos a influência da vitamina D na osseointegração de implantes dentários. Nesses estudos selecionaram vinte e cinco artigos, nos quais a maioria eram de estudos em animais ou estudo “em vitro”. Apenas quatro estavam descrevendo estudos em humanos. Os autores chegaram a um resultado que a vitamina D3 é uma molécula lipossolúvel, derivada do colesterol, com grande importância ao metabolismo ósseo, favorecendo sua mineralização. Tendo esses estudos demonstrado uma grande intervenção da vitamina D no processo de osseointegração influenciando no metabolismo ósseo e na resposta imune peri-implantar. Confirmado nos estudos em animais, a presença de deficiência da vitamina D está associada a falhas nos implantes nas fases iniciais, devido a interferência da vitamina na osseointegração. Em humanos essa afirmação não poderia ser dada, devido a necessidade de mais estudos.

Piccolotto *et al.* (2019), realizaram um estudo clínico em humanos, com 33 pacientes entre as idades de 35 a 69 anos, através de testes clínicos e radiográficos, para avaliar a influência da vitamina D na saúde peri-implantar de pacientes com próteses implantossuportadas. Após um ano da instalação das próteses implantossuportadas, os pacientes com níveis abaixo de 30ng/ml na linha de base receberam 50000 UI de vitamina D por semana, durante 8 semanas, quando o exame clínico e radiográfico foi repetido para os grupos controle (n=19) e vitamina D (n=14), não houve estatisticamente, diferença após a suplementação. Portanto se concluiu que os níveis séricos de vitamina D não parecem afetar a saúde peri-implantar.

No estudo de Nastri *et al.* (2020)<sup>15</sup>. Relatam que vários fatores que afetam a osseointegração dos implantes dentários, tais como questões cirúrgicas, qualidade e quantidade óssea e fatores relacionados ao hospedeiro, como o seu estado nutricional. Essa revisão de literatura, tem com objetivo de resumir o papel de suplementos alimentares na otimização da osseointegração após a cirurgia de implante. Um grupo de especialistas em cirurgia oral, metabolismo ósseo, nutrição e cirurgia ortopédica realizou uma revisão sistemática e extensão de meta análises para revisão de escopo. Através de uma busca na Pubmed, selecionaram micronutrientes que tinham relação com a saúde dos ossos e dentes. Esses nutrientes foram previamente identificados como termos MeSH (Medical Subject Headings) e adicionados termos como implante dentário e osseointegração a cada um deles. Foram encontrados dezenove estudos sobre esses micronutrientes (vitamina D, magnésio, resveratrol, vitamina C, cálcio, zinco e minerais não especificados). Sendo assim os autores encontraram uma limitação na promoção da osseointegração pelos nutracêuticos (micronutrientes dietéticos), embora se tenha demonstrado uma clara ligação entre a deficiência de vitamina D e redução da osseointegração e falha precoce na retenção do implante, que requer uma suplementação das vitaminas, nesses casos. Contudo os autores concluem a necessidades de mais estudos que investigassem a hipótese de uma influência deles na osseointegração de implantes e a longo prazo.

Gomes (2020)<sup>11</sup>, através de uma revisão de literatura observou vários parâmetros que poderiam influenciar na osseointegração dos implantes. Diversos fatores estão envolvidos nas falhas de implantes dentários, como osteoporose,

diabetes de mellitus não controlada, insuficiência de vitamina D, higiene oral deficiente, radioterapia na região de cabeça e pescoço, qualidade e quantidade ósseas insuficientes, tabagismo, alcoolismo, falta de estabilidade primária do implante, aquecimento excessivo durante a fresagem dos implantes e ainda o desenvolvimento de peri-implantite, dentre outras complicações pós cirúrgicas.

Assim, conforme relata a literatura, o processo de osseointegração pode ser otimizado com o uso de diferentes tratamentos da superfície do implante (jateamento ou tratamento ácido da superfície dos implantes) e sistêmicas (hormônio da paratireoide – PTH, bisfosfanatos, resveratrol, antioxidantes e outros suplementos de micronutrientes como vitamina D e cálcio, macronutrientes como magnésio e zinco). Como a osseointegração depende do metabolismo ósseo, baixos níveis séricos de vitamina D podem afetar negativamente a neoformação óssea peri-implantar. Até o presente momento, apenas alguns estudos investigaram a possível conexão entre esses níveis séricos e a falha precoce dos implantes dentários, necessitando de mais dados sobre esse assunto e não é possível afirmar com plena certeza sobre essa correlação.

### **3. PROPOSIÇÃO**

O presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a Influência da vitamina D, deficiência e suplementação, na osseointegração: revisão da literatura.

O levantamento bibliográfico desta revisão foi realizado por meio de busca de artigos científicos em banco de dados (PUBMED, SCIELO, BIREME).

## **4. DISCUSSÃO**

A vitamina D é um hormônio lipossolúvel transformado em sua forma ativa pelo fígado e rim, é o principal fator para a formação, desenvolvimento e manutenção óssea. Logo, os estudos apontam que a vitamina D otimiza a osseointegração e melhora a interface peri-implantar.

Para um melhor entendimento, a discussão, será subdividida em títulos:

- 4.1. Mecanismo de ação para osseointegração;
- 4.2. Metabolismo da Vitamina D e sua influência na osseointegração;
- 4.3. Suplementação da vitamina D e quando realizar;
- 4.4. Considerações ao Implantodontista.

### **4.1. Mecanismo de ação para osseointegração**

Osseointegração é um conceito biológico. Ela se refere uma ligação direta, estrutural e funcional entre o osso vivo estruturado e a superfície de um implante sujeito a cargas funcionais. Sendo o mesmo dividido didaticamente em quatro fases: hemostasia; inflamatória; proliferativa e remodelação<sup>19</sup>.

A primeira fase, denominada de hemostasia, tem início a partir do contato sanguíneo com a superfície do implante e a formação de um coágulo nos espaços livres entre a linha de perfuração e o material. Nesse instante, ocorre um extravasamento de células sanguíneas de dentro dos vasos para o ambiente lesionado, o que viabiliza o contato da superfície do implante com íons, água e proteínas plasmáticas. Ainda, no local da lesão, a vasoconstrição é desencadeada, reduzindo o fluxo de sangue local, priorizando o fluxo pelos ramos colaterais dilatados e as células sanguíneas entram em contato com o colágeno, tornando as plaquetas ativadas, que, por sua vez, irão se agregar umas às outras para formar o tampão mecânico durante a resposta hemostática<sup>11,19</sup>.

A segunda fase, denominada de inflamatória, inicia-se com a degranulação das plaquetas que liberam os fatores de seus crescimentos. Nesse contexto, as células migram para o local lesionado. Os leucócitos eliminam qualquer elemento ou bactéria que possa gerar infecção por meio da liberação de radicais reativos de oxigênio e pela

liberação de enzimas digestivas (colagenase e elastase). Os macrófagos, por sua vez, sintetizam citocinas pró-inflamatórias, conhecidas por seus efeitos destrutivos sobre o tecido ósseo; além de fagocitarem bactérias. Moléculas inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1 (IL-1) que também são importantes nessa fase, pois se difundem facilmente através da matriz extracelular e, portanto, são ideais para a transmissão de sinais de orientação de regeneração. Outro mediador químico é a histamina, que é responsável por aumentar o fluxo sanguíneo e reduzir a velocidade da corrente sanguínea, proporcionando, dessa maneira, hiperemia no local. A partir desse momento, a vasoconstrição inicial na fase hemostática é então transformada em vasodilatação<sup>11,19</sup>.

Os fibroblastos, após a cirurgia deslocam para a zona de ferida partindo para a fase proliferativa em que os osteoclastos e osteoblastos são ativos, sendo caracterizados pelo processo de angiogênese fornecendo oxigênio aos tecidos e favorecendo o processo dos vasos. Após esse estágio, ocorre a ativação dos osteoclastos que são células gigantes multinucleadas e tem a função de degradar tecidos ósseos por intermédio das enzimas proteolíticas e pH ácido. Este processo promove a diferenciação dos osteoblastos, responsáveis pela formação óssea ao redor da superfície do implante, gerando uma estabilidade secundária<sup>11,19</sup>.

A quarta fase é caracterizada pela remodelação, semanas após o procedimento cirúrgico. Inicia-se quando o implante dentário recebe carga e a organização do osso e tornando-se trabecular. Nesta etapa, o osteoclasto e o osteoblasto trabalham juntos até quando o osteoclasto é desativado pelo RANK (Receptor ativador do fator nuclear kappa  $\beta$ ) e o osteoblasto começa a formação de osso lamelar com a coordenação dos osteócitos, os quais são células reguladoras do processo de remodelação. Depois de formado o osso lamelar, este absorve a carga como um estímulo e forma o osso trabeculado perfeitamente osseointegrado ao implante para resultar em uma fixação clinicamente assintomática sob carga funcional, e essa integração deve ser mantida ao longo do tempo<sup>9,11,16,19,20</sup>.

A osseointegração é um processo complexo e dependente de vários fatores, como a condição sistêmica do indivíduo, material e tratamento de superfície dos implantes e ainda está sujeita a habilidade técnica operatória do cirurgião.



## 4.2. Metabolismo da Vitamina D e sua influência na osseointegração

A vitamina D representa uma família de esteroides classificadas como seco-esteroide, desempenha relevante papel na absorção do cálcio. É conceitualmente considerada um hormônio, não somente porque agirá em local distante de onde ocorreu a síntese, mas também porque necessita de uma conversão bioquímica para se tornar biologicamente ativa<sup>2</sup>.

Esse hormônio pode ser encontrado de duas formas: vitamina D2 (ergocalciferol), responsável pelo metabolismo de cálcio; e vitamina D3 (colecalfiferol) responsável pela regulação de cálcio e fósforo, favorecendo a absorção pelo intestino.<sup>12</sup> Essas vitaminas obtidas através de dieta, irá representar 10 a 20%, em nosso organismo, presentes em vegetais como leveduras, centeio ou na forma de suplementação, e obtida de fontes animais, presentes na gema de ovo, óleo de fígado de alguns peixes de água profunda. Porém, a maior fonte de obtenção da vitamina D, cerca de 90%, se encontra no nosso organismo, tem origem endógena. A pele será a maior fonte dessa origem, através da exposição à radiação ultra violeta<sup>05</sup>.

O nível de vitamina D que determina sua eficácia é obtido medindo a concentração sérica de 30ng /ml. Essa dosagem plasmática também contribui para avaliação da intoxicação endógena. Considerando 1ng/mL como 2.496nmol/L, valores de 25(OH)D  $\leq$  20ng/mL indicam deficiência de vitamina D, enquanto valores que variam de 21-29ng/mL indicam insuficiência de vitamina D e valores  $\geq$  30ng/ml indicam níveis normais<sup>1,12</sup>.

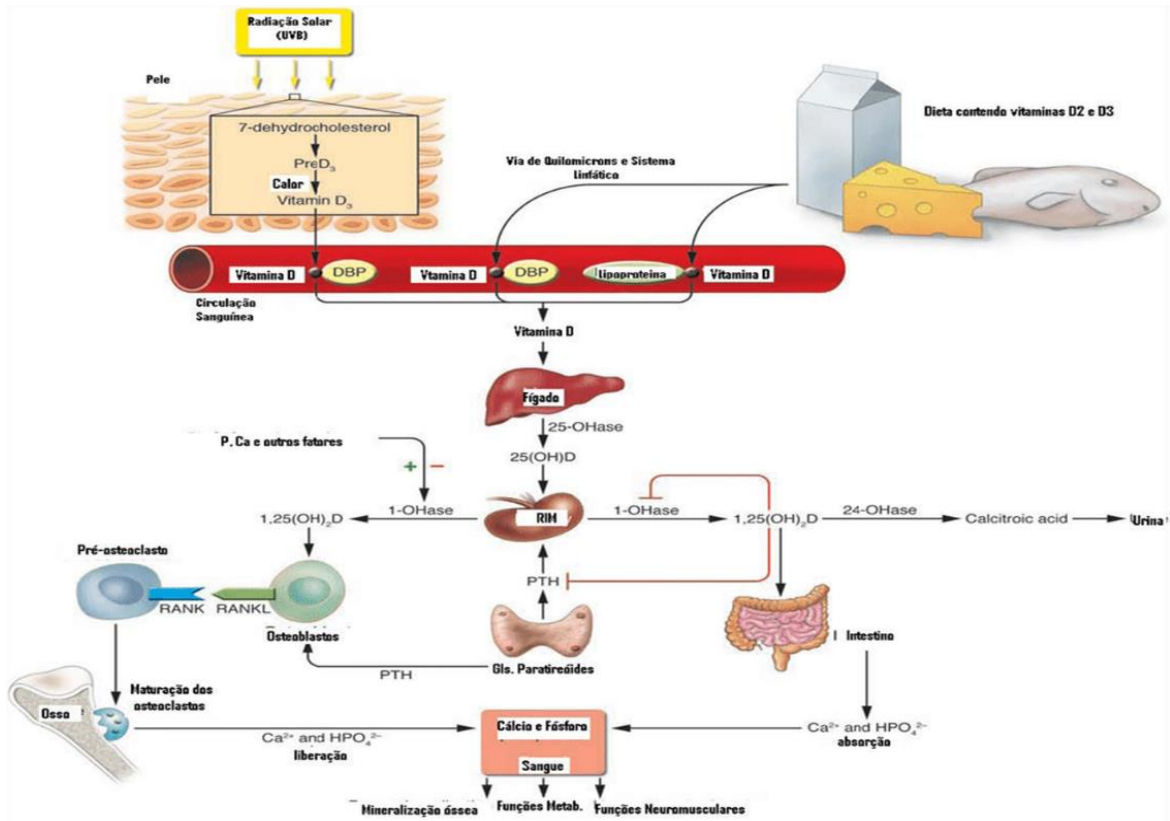


Fig. 1 A figura acima esquematiza o metabolismo da vitamina D e apresenta alguns elementos como minerais e hormônios que são afetados pela ação da vitamina D. Demonstra desde suas primeiras hidroxilações até o seu envolvimento na absorção do cálcio e sua ação em vários outros tecidos do corpo. Observa-se o caminho fisiológico da vitamina D, desde sua ativação na pele até o seu destino, cujo objetivo é aumentar e auxiliar a absorção de cálcio intestinal para a corrente sanguínea, e seu transporte para os principais órgãos envolvidos em seu metabolismo: fígado, rins, glândulas paratireóides e osso. Fonte: Adaptado de Holick, (2006).

As vitaminas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> apresentadas de forma inativa, terão que sofrer dupla hidroxilação, primeira no fígado e a segunda hidrolise nos rins, conhecida como calcitriol ou 1,25-dihidroxitamina D<sup>3</sup> 14,16.

Para que o metabolismo mineral seja afetado, bem como vários outros sistemas, a vitamina D deverá ser metabolizada em sua forma ativa. Essa vitamina, retirada da dieta ou sintetizada na pele a partir da fotolização do 7- desidrocolesterol (pré -vitamina D) em uma reação catalisada por irradiação ultravioleta, é levada no sangue pela proteína de ligação da vitamina D (DBP) até o fígado. Lá, a vitamina D é hidroxilada na posição do carbono 25, resultando na formação da 25-hidroxitamina D3 [25(OH)D3], pró – vitamina D<sub>3</sub>, a principal forma circulante de vitamina D. A 25-hidroxitamina D segue para o rim via DBP sérica. No túbulo renal proximal, a 25(OH)D3 é hidroxilada pela 25(OH)D3 agora na posição alfa, por ação da enzima

1 $\alpha$ -hidroxilase resultando na formação de 1,25(OH) $_2$ D $_3$  (calcitriol), que é responsável pelas ações biológicas da vitamina D.

O calcitriol tem a função na manutenção da homeostase do cálcio, e aumenta sua absorção no intestino, porém quando não tendo essa manutenção pelo intestino o calcitriol irá agir junto com o PTH aumentando a reabsorção do cálcio do túbulo renal e removendo o cálcio do osso, estimulando a osteoclastogenese<sup>2, 20</sup>.

No período de cicatrização após a cirurgia, o calcitriol irá desempenhar um papel de imunomodulador, estimulando respostas inatas e adquiridas. A imunidade Inata, é modificada aumentando a função dos macrófagos, intensificando a quimiotaxia e a fagocitose, produzindo peptídeos como catelicidinas e defensinas. Esses antibióticos naturais, tem um amplo espectro de efeitos bactericidas, antifúngicos, e antivirais, sendo considerados moléculas efetoras<sup>15</sup>.

O papel da vitamina D nesse período de cicatrização, estará também, na indução de citocinas anti-inflamatórias e na redução do nível de citocinas pró-inflamatória, reduzindo assim respostas do corpo a intervenção cirúrgica<sup>16</sup>.

A carência de vitamina D gera inúmeras alterações, desde hipocalcemia leve, perda de osso trabecular, como a quadros graves com comprometimento ósseo, muscular, imunológico e metabólico<sup>15</sup>.

Observando tal ciclo, fica clara a hipótese de que bons índices de vitamina D são necessários para uma boa adesão de cálcio nos ossos, e por isso a avaliação desse fator no pré-cirúrgico é tão importante.

### **4.3. Suplementação da vitamina D e quando realizar**

A ingestão adequada de vitamina D e sua concentração sérica são importantes para a integridade do osso e metabolismo dos fosfatos e de cálcio, bem como para a função ideal de muitos órgãos e tecidos. O estilo de vida, os hábitos nutricionais e a falta de atividade física parecem estar associados a déficits moderados ou graves de vitamina D. A ocorrência de receptores dessa hormona nos tecidos humanos constitui-se numa relevante constatação que justifica as outras ações a ela atribuídas, pois ela tem o poder de controlar a homeostase dos íons de cálcio e fosfato, independente da atividade específica sobre o metabolismo mineral. Alterações ou deficiências no seu

mecanismo de ativação e de controle da absorção, resultam em distúrbios orgânicos que podem evoluir para patologias importantes.

A insuficiência de vitamina D pode ocorrer devido à exposição insuficiente à luz solar, insuficiência hepática resultando numa síntese reduzida de 25(OH)D, insuficiência renal causando uma síntese reduzida de 1,25(OH)2D e fraca absorção de vitamina D causada pela doença de Crohn, fibrose cística e doença celíaca após tratamento cirúrgico do trato gastrointestinal. Tais fatores mostram-se como um alerta para a averiguação dos índices séricos dela nos exames complementares, e vale a pena ressaltar a importância de uma boa anamnese.

O primeiro período após a cirurgia de implante também depende crucialmente do papel da vitamina D na indução de citocinas anti-inflamatórias e na redução do nível de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo assim a resposta do corpo à intervenção cirúrgica. Durante a osseointegração do implante, é desejável uma concentração adequada de vitamina D devido aos processos intensivos de reabsorção e osteogênese. Nos meses seguintes, as alterações no tecido ósseo levam a uma conexão direta do implante com o osso<sup>16</sup>.

Assim, alguns autores<sup>6,12,20</sup> afirmaram que a deficiência da vitamina D pode atrasar a osseointegração do implante, além de aumentar o risco de infecção de enxertos ósseos, pois ela implica na resposta da função imunológica e, conseqüentemente, em reações alérgicas. Os autores indicaram que a suplementação pode ser realizada no controle de uma dieta<sup>06,17</sup>.

Além desse manejo mais conservador, alguns autores Mangano *et al.* (2016), Zhou *et al.* (2012), Pimentel *et al.* (2015) orientaram que a administração de vitamina D poderia melhorar a cicatrização do tecido ósseo peri-implantar. Bubola *et al.* (2018) sugerem em caso de deficiência a administração uma dosagem de 1500 UI/ a 2000UI/ dia ou em dose única semanal de 10.000 UI por um período de 30 dias antes da cirurgia, para normalizar o soro e obter uma melhor cicatrização pós-operatório. A prescrição de dosagem de vitamina D antes da colocação de implantes deve ser realizada quando acompanhada de um histórico médico e indica para doentes institucionalizados por longos períodos (internados e/ou acamados), quando há

complicações renais, dentre outras situações que possam influenciar a síntese e o metabolismo da vitamina D.

A conduta de suplementação deve ser acompanhada por uma equipe multidisciplinar composta por médicos e nutricionistas, para que o perfil bioquímico seja estudado e que as deficiências vitamínicas e hormonais sejam supridas antes do início do tratamento. Isso mostra como a odontologia é uma área que está conexa com as diversas áreas médicas e biológicas. Dados esses fatos, é recomendável um acompanhamento multidisciplinar do paciente que será tratado.

Embora a literatura tenha se mostrado favorável a suplementação, há uma outra corrente que demonstrou que a suplementação não foi clinicamente efetiva e que não demonstrou relação com índice de insucesso dos implantes<sup>16</sup>.

#### **4.4. Considerações ao Implantodontista**

Na atual sociedade, a rotina de trabalho corrida da grande maioria da população, faz com que a porcentagem de pacientes com deficiência de vitamina D seja alta, uma vez que o sedentarismo e a falta de atividades em ambientes abertos com luz solar é frequente.

Como já citado anteriormente, a vitamina D é de extrema importância na adesão de íons Cálcio e fósforo no osso, o que garantiria uma melhor qualidade óssea, ou seja, confirmaria um osso com menores trabéculas, e tal fato influenciaria na taxa de sucesso de implantes dentários e cirurgias de enxertos ósseos. Assim, cabe ao implantodontista avaliar com bastante critério o estado geral de saúde dos pacientes antes do planejamento cirúrgico.

A solicitação de exames de sangue para avaliar os níveis séricos de vitamina D é importante. O teste que busca a deficiência de vitamina D é a dosagem de vitamina D - 25 hidróxi para basear a conduta do cirurgião dentista mediante a deficiência, já que essa deficiência tem origem multifatorial e pode estar ligada tanto a falta de exposição solar quanto a problemas de insuficiência renal e hepática.

Caso a suspeita de deficiência de vitamina D seja constatada, é recomendado encaminhar o paciente para a suplementação com a dose recomendada para o seu caso, orientado por seu médico de preferência.

## 5. CONCLUSÃO

Diante do exposto pode-se concluir que:

É importante que o implantodontista realize uma anamnese bem detalhadas, que solicite e avalie com cautela exames complementares de imagem e de sangue, para averiguação do nível sérico da vitamina D antes da colocação dos implantes ou mesmo de enxerto ósseo. O implantodontista pode encaminhar os pacientes para médicos e nutricionistas para acompanhamento prévio à cirurgia, caso seja constatado a deficiência.

Com relação às vantagens da suplementação ao sucesso do implante, mais estudos são necessários, incluindo investigações clínicas longitudinais e revisões sistemáticas, que possam explicar melhor os mecanismos de ação da vitamina D na osseointegração e na manutenção dos implantes, uma vez que ainda há controvérsias nesse manejo.

## REFERÊNCIAS

01. ALVIM, P. F.; MONTES, C. C.; THOMÉ, G.; OLANDOSKI, M.; TREVILATTO, P. C.; Analysis of association of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with dental implant loss. **Clinical Oral Implants Research**, v. 19, n. 8, p. 786–795, 2008. DOI: 10.1111/j.1600-0501.200801532. x
02. AVOLIO.G.; BRANDÃO, C.M.A.; OLIVEIRA, J.X.; COSTA, C.; ALONSO, G. O papel da vitamina D3 e da osteocalcina no metabolismo ósseo: uma análise necessária para se otimizar a osseointegração. **Rev. Inst. Ciênc. Saúde**, v. 26, n.3, p. 347-50, 2008.
03. BEZERRA, Y. V.; SANTIAGO, T. F.; COSTA, I.A; MARIA, V.; ARAÚJO, A. A atividade da vitamina D na osseointegração de implantes. **Costa Anais da Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica**, Quixadá, v. 4, n. 1, 2018.
04. BLASCO, M.; RUBIO, R. M.; TRESGUERRES, F. I.; HERRERO, M. T.; Mourelle, M. P.; Perez, R. L. Influência de la Vitamina D en la osteointegración de implantes dentales. **Sanid. mil. Revista de Saúde das Forças Armadas da Espanha**, v. 75, n. 4, p. 214-217, 2019. DOI: 10.4321/s1887-85712019000400005.
05. BUBOLA, P.J.; FERREIRA, R.; ANT´ANA, P. C. A.; REZENDE, M. L. R., GREGHI, S.L.A.; DAMANTE, C.A.; ZANGRANDO, M. S. R.; Vitamina D tem influência nos implantes dentários? **Thieme Revinter Publicações Ltda**, Rio de Janeiro, Brazil. v. 11, n. 1, p. 001-010, 2018. DOI: 10.1055/s-0038-1646939.
06. CHOUKROUN, J.; KHOURY, G.; KHOURY, F.; RUSSE, P.; TESTORI, T.; KOMIYAMA, Y. Two Neglected Biologic Risk Factors in Bone Graf-ting and Implantology: High Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Low Serum Vitamin D. **J. Oral Implantol**, v. 40, n. 1, p. 110-114, 2014.
07. CHRISTAKOS, S.; DHAWAN, Y.L; PENG, X.; PORTA, A. New Insights Into the Mechanisms of Vitamin D Ac-tion. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 88, p. 695-705, 2003.

08. FAWAD, J.; MALMSTROM, H.; KELLESARIAN, S. V.; AL-KHERAIF, A. A.; VOHRA, F. ROMANOS, G. E. Efficacy of Vitamin D3 Supplementation on Osseointegration of Implants. **Implant dentistry**, v. 25, n. 2, 2016.
09. FREITAS, R. P.; NUNES, P. F.; SANTOS, L. M.; WECKWERTH, P. H.; SILVEIRA, E. M. V.; GULINELLI, J. L.; SANTOS, P. L. Influencie of vitamin D in bone healing. **Journal of Oral Diagnosis**. v. 2, 2017. DOI: 10.5935/2525-5711.20170014
10. FRETWUST, T.; GRUNERT, S.; WOELBER, J.P.; NELSON, K; HOGG, S.W. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. Fretwurst et al. International. **Journal of Implant Dentistry**, v. 2, n. 24, 2016.
11. GOMES, D. O. A Influência da Vitamina D nos Implantes Dentários. Trabalho para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária Instituto Universitario Megino, 2020.
12. KELLY, J.; LIN, A.; WANG, C. J.; PARK, S.; Nishimura, I. Vitamin D and Bone Physiology: Demonstration of Vitamin D Deficiency in an Implant Osseointegration Rat Model. **Journal of Prosthodontics**, v. 18, n. 6, p. 473–478, 2009. DOI: 10.1111/j.1532- 849X.2009. 00446.x
13. MANGANO, F.; MORTELLARO, C.; MANGANO, N.; MANGANO, C. Is Low Serum Vitamin D Associated with Early Dental Implant Failure? A Retrospective Evaluation on 1625 Implants Placed in 822 Patients. **Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Received**, v. 2016, n. 7, 2016. ID 5319718
14. MANGANO, F. G.; OSKOU EI, S. G.; PAZ, A.; MANGANO, N.; MANGANO, C. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. **J. Dent Res. Dent. Clin. Dent. Prospects**, v. 12, n. 3, p.174-182, 2018. DOI: 10.15171/joddd.2018.027
15. NASTRI, L.; MORETTI, A.; MIGLIACCIO, S.; PAOLETTA, M.; ANNUNZIATA, M.; LIGUORI, S.; TORO, G.; BIANCO, M.; CECORO, G.; GUIDA, L.; IOLASCON, G. Do Dietary Supplements and Nutraceuticals Have Effects on Dental Implant Osseointegration? A Scoping Review. **Nutrients**, v. 12, n. 1, p. 268. DOI: 10.3390/nu12010268



16. PIMENTEL, S. P.; CASARIM, R. C.; RIBEIRO, F. V. Impact of micronutrients supplementation on bone repair around implants: microCT and counter-torque analysis in rats. **J. Appl. Oral Sci**, v. 24, n. 1, Bauru, p.45–51, 2016.
17. PICCOLOTTO, A.; TOYAMA, G.; BUSATO, M.; TOGASHI, A.Y.; Efeito da suplementação de vitamina D na avaliação clínica e radiográfica da reabilitação com implantes osseointegrados. **J. Health Sciences**, v. 21, n. 5, p. 518-22, 2019. DOI: 10.17921/2447-8938.2019v21n5p518-522
18. VESALA, A.; DONTAS, I. The role of vitamin D in dental implants osseointegration. **Journal of Research and Practice on the Musculoskeletal System**, v. 4, n. 1 p. 1-7, 2020.
19. WORTHINGTON, P.; LANG, B. R., RUBENTEIN, J. E., **Osseointegração na Odontologia**, v. 2, p. 31-49, 2005.
20. ZHOU, C.; LI, Y.; WANG, X.; SHUI, X.; HU, J. 1,25Dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 114, n. 5, p. 174–178, 2012. DOI: 10.1016/j.oooo.2011.09.030