

# Vitamina D tem influência nos implantes dentários?

## *Vitamin D can Influence the Dental Implants?*

Julia Putinatti Bubola<sup>1</sup> Rafael Ferreira<sup>2</sup> Adriana Campos Passanezi Sant'Ana<sup>3</sup>  
Maria Lúcia Rubo de Rezende<sup>4</sup> Sebastião Luiz Aguiar Greggi<sup>5</sup> Carla Andreotti Damante<sup>6</sup>  
Mariana Schutzer Ragghianti Zangrando<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Cirurgiã-dentista residente em Periodontia pelo Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-Centrinho), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil

<sup>2</sup> Doutorando em Ciências Odontológicas área de concentração Reabilitação Oral com linha de pesquisa em Periodontia, Departamento de Prótese e Periodontia, Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil

<sup>3</sup> Professora Associada, Departamento de Prótese e Periodontia, Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil

<sup>4</sup> Professora Associada, Departamento de Prótese e Periodontia, Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil

<sup>5</sup> Professor Titular, Departamento de Prótese e Periodontia, Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil

<sup>6</sup> Professora Associada, Departamento de Prótese e Periodontia, Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil

<sup>7</sup> Professora Assistente, Departamento de Prótese e Periodontia, Disciplina de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil

Address for correspondence Mariana Schutzer Ragghianti Zangrando, Departamento de Prótese, Disciplina de Periodontia - Faculdade de Odontologia de Bauru, Al. Octávio Pinheiro Brisola, 9-75 - Bauru - SP - Brasil, CEP: 17012-901 (e-mail: mariana@fob.usp.br).

Int J Nutrol 2018;11:1-10.

### Resumo

A vitamina D (calciferol) possui papel importante no metabolismo ósseo (turnover), mantendo os níveis de cálcio e fósforo no sangue. A principal fonte de produção é pela pele estimulada pelos raios solares, porém, as características da vida moderna como o receio de danos dermatológicos e uso de agentes protetores têm dificultado/diminuído a exposição ao sol. Desta forma, há o comprometimento da síntese adequada dessa vitamina, o que pode influenciar negativamente no sucesso clínico de implantes dentários. O objetivo dessa revisão de literatura é abordar a importância da vitamina D e o efeito de sua deficiência sobre a saúde sistêmica e a repercussão na cavidade bucal com implantes dentários. Para isso, foi realizado uma busca nas bases de dados Scielo, Pubmed e Scopus com os descritores: "deficiency and vitamin D and dental implants". Foram selecionados 13 artigos para revisão e análise dos dados. 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. No caso de suspeita de deficiência de vitamina D no paciente que irá receber ou possui implante dentário, deve-se encaminhar o paciente a um médico e nutricionista, que

### Palavras-Chave

- ▶ fatores clínicos
- ▶ implante dentário
- ▶ perda de implantes
- ▶ vitamina D

analisará a existência real da hipovitaminose e indicará uma adequada abordagem terapêutica. Os estudos *in vitro* e em animais demonstram os efeitos da deficiência ou efeito da suplementação da vitamina D no metabolismo ósseo ao redor de implantes dentários. Já os estudos em humanos apresentam grande heterogeneidade, não apresentando uma ligação entre baixos níveis séricos de vitamina D com o risco aumentado na perda precoce de implantes. Portanto, são necessárias mais pesquisas, incluindo investigações clínicas longitudinais e revisões sistemáticas, que possam elucidar melhor os mecanismos de ação da vitamina D nos processos de metabolismo ósseo e de osseointegração, auxiliando cirurgiões-dentistas, médicos e nutricionistas quando em contato com os pacientes que utilizam ou irão utilizar implantes dentários.

## Abstract

D Vitamin (calciferol) presents an important role in bone metabolism (turnover) and maintenance of calcium and phosphorus levels in blood. The main source of production is sun-stimulated skin. However, characteristics of modern life, such as fear of dermatological damage and use of protective agents, have hindered/reduced sun exposure. In this way, adequate synthesis of this vitamin is impaired, which can affect negatively the clinical success of dental implants. This study aimed to describe the importance of D vitamin and the effect of its deficiency on systemic health and repercussion in dental implants. An electronic search was made in the Scielo, Pubmed and Scopus databases using the descriptors: "deficiency and vitamin D and dental implants". 13 articles were selected for review and data analysis. Lack or deficiency of D vitamin promoted different alterations such as mild hypocalcaemia, loss of trabecular bone, and severe bone, muscle, immune and metabolic disorders. In case of suspected D vitamin deficiency, patient should be referred to a physician and nutritionist. The existence of possible hypovitaminosis and indication of appropriate therapeutic approach is very important. The studies *in vitro* and in animals demonstrate the effects of deficiency or effect of vitamin D supplementation on bone metabolism around dental implants. Already the human studies feature great heterogeneity, no link was found between low serum vitamin D levels with an increased risk of early implant loss. Therefore, further research, including longitudinal clinical investigations and systematic reviews, is necessary to better elucidate mechanisms of D vitamin in processes of bone metabolism and osseointegration supporting dentists, physician and nutritionists when in contact with patients who use or will use dental implants.

## Keywords

- ▶ clinical factors
- ▶ dental implant
- ▶ implant loss
- ▶ vitamin D

## Introdução

Os implantes dentários se tornaram uma solução viável para a reabilitação de pacientes parcialmente e totalmente edêntulos, melhorando aspectos estéticos, função mastigatória e fonética.<sup>1</sup> Para alcançar sucesso em longo prazo, é necessário que ocorra uma união entre o osso e a superfície do implante, processo chamado de osseointegração.<sup>2</sup> Vários são os fatores que influenciam nesse processo e podem estar relacionados ao próprio implante, ao procedimento cirúrgico em si ou estar relacionado ao hospedeiro.<sup>3</sup>

As taxas de sucesso em reabilitações com implantes dentários são altas (85-100%), no entanto, estudos longitudinais de até 24 anos<sup>4-7</sup> mostram que as falhas de implantes ainda são significativas, considerando que cerca de 10 milhões de pessoas são reabilitadas com implantes dentários anualmente em todo o mundo.<sup>2,8</sup> Diversos fatores estão envolvidos nas falhas de implantes dentários, como osteo-

porose, diabetes melito não controlada, deficiência de vitamina D, higiene oral deficiente, radioterapia de cabeça e pescoço, qualidade e quantidade óssea, fumo, alcoolismo, falta de estabilidade inicial, aquecimento na fresagem e posteriormente o desenvolvimento de peri-implantite, dentre outras complicações. Quando estas falhas ocorrem podem gerar aumento do tempo terapêutico, custos adicionais e causar desconforto para o paciente.<sup>3</sup>

Assim, no intuito de diminuir estas falhas, estudos tem sido desenvolvidos com foco no indivíduo e também no produto (implante). Pesquisas voltadas para os implantes estudam modificações que poderiam ser realizadas em relação a sua forma e ao tratamento de sua superfície para melhorar o contato osso-implante.<sup>9</sup> Já uma outra linha de estudo está voltada para o hospedeiro, em que se estudam substâncias locais e sistêmicas que melhorariam o metabolismo e o reparo ósseo em diferentes circunstâncias clínicas. Consequentemente, o foco em alternativas terapêuticas que poderiam

proporcionar benefícios à cicatrização óssea, como o uso de substâncias naturais e abordagens micronutricionais tem sido amplamente explorado, destacando o papel da vitamina D.<sup>1</sup>

A vitamina D passou a assumir um papel de relevância na medicina, quando foi identificada como um agente fundamental para a cura do raquitismo, doença conhecida desde o século XVII decorrente da deficiência dessa vitamina.<sup>10</sup> Estes pacientes apresentavam um número elevado de falhas no processo de osseointegração e consequentemente sua perda.<sup>11</sup> Dessa forma, outros estudos,<sup>9,12,13</sup> se propuseram a realizar a associação da Vitamina D e para avaliar se aumentava as taxas de sucesso dos implantes.

Portanto, o objetivo dessa revisão de literatura é buscar na literatura atual as evidências científicas a respeito da influência da vitamina D e sua relação com a Implantodontia.

## Revisão de Literatura

Para a realização desta revisão de literatura, foram pesquisados artigos nas bases de dados Scielo, Pubmed e Scopus. As palavras-chave utilizadas foram: “deficiency”, “vitamin D”, “dental implants”, com “and” e “or” como ferramentas integrativas de busca.

Como critério de inclusão, foram selecionados artigos que buscassem compreender melhor o papel da vitamina D na Implantodontia. Portanto, foram selecionados estudos prospectivos, retrospectivos, caso-controle, transversal, relatos de casos, estudos *in vitro* e *in vivo*, além de revisões sistemáticas e de literatura. Já como critérios de exclusão não foram selecionados artigos que não abordassem o uso da vitamina D na Implantodontia.

Nas avaliações dos artigos, considerou-se como desfecho primário a utilização da vitamina D e sua influência na sobrevida/ação sobre os implantes dentários e como desfecho secundário a avaliação da vitamina D e sua relação com implantes dentários avaliados por meio de determinados parâmetros, tais como o índice de placa, índice gengival, profundidade e sangramento à sondagem, além de análises microbiológicas, histológicas, por cultura celular e radiográficas.

Foram encontrados 39 artigos até junho de 2017. Com base nos critérios de inclusão e com a temática abordada, foram selecionados 13 artigos. Os artigos estão divididos em estudos com animais ( $n = 7$ ),<sup>1,15,23,24,27-29</sup> cultura de células ( $n = 2$ ),<sup>30,31</sup> e estudos em humanos ( $n = 4$ ).<sup>2,9,13,33</sup> Tais estudos estão sintetizados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Para melhor compreensão da influência da vitamina D sobre a taxa de sucesso de implantes dentários, essa revisão será dividida em tópicos.

### Etiologia das falhas em implantes dentários

Existem múltiplos fatores que podem participar da etiologia das falhas em implantes orais: fatores relacionados ao hospedeiro como a osteoporose; a deficiência de vitamina D; diabetes melito não controlado.<sup>3</sup> Fatores relacionados com condição local como higiene oral deficiente; radioterapia de cabeça e pescoço; qualidade e quantidade óssea; reabsorções e defeitos ósseos.<sup>3</sup> E fatores relacionados com a condição cirúrgica como falta de estabilidade inicial; aquecimento

**Tabela 1** Dose diária mínima de vitamina D de acordo com os diferentes períodos de vida<sup>19,20</sup>

Grupos de Indivíduos	Dose diária mínima recomendada (UI)	Dose diária necessária para 25(OH) D > 30 ng/mL
< 1 ano	400	1000
1–18 anos	600	1000
19–50 anos	600	1500–2000
50–70 anos	600	1500–2000
> 70 anos	800	1500–2000
Grávidas/mulheres em fase de amamentação	< 600/1400–1500 ou 4000–6000 (se amamentação exclusiva com leite materno)	1500–2000

ósseo: a necrose de células ósseas ocorre a uma temperatura de 47 graus centígrados (ou mais); colocação do implante em sítio contaminado. Assim como o fumo e o alcoolismo.<sup>3</sup> Quando a falha ocorre antes da instalação da prótese diz-se que houve uma falha precoce do implante e se ocorre depois da instalação da prótese é chamada de falha tardia.<sup>14</sup>

A falha precoce geralmente ocorre devido a não osseointegração em algumas semanas ou meses após a instalação dos implantes. Por conta disso, várias investigações passaram a ser realizadas com foco não somente nos implantes, mas também na homeostasia e cicatrização do tecido ósseo e o que influência nestes fatores.<sup>15</sup>

Já as falhas tardias dos implantes estão associadas à carga excessiva e/ou a infecção, sendo essa última relacionada aos comprometimentos denominados mucosite peri-implantar e peri-implantite.<sup>16</sup> A mucosite peri-implantar está relacionada ao comprometimento apenas dos tecidos moles ao redor dos implantes, sem, contudo, haver perda óssea.<sup>17</sup> Já a peri-implantite pode ser definida como um processo infeccioso/inflamatório que afeta os tecidos duros e moles ao redor dos implantes osseointegrados, resultando em perda óssea de suporte.<sup>18</sup>

### Vitamina D

Ao longo dos últimos anos, a vitamina D e, em particular, o seu papel fisiológico tem sido alvo de inúmeros estudos. As suas ações fisiológicas ao nível do metabolismo ósseo são extensamente conhecidas, possuindo papel fundamental na manutenção dos níveis de cálcio sérico, exercendo essa ação através da promoção da absorção de cálcio e fósforo a partir do intestino e na regulação da reabsorção óssea de cálcio. Assim, para a Implantodontia esse papel exercido por ela é de grande relevância já que pode proporcionar uma diminuição nas taxas de falhas dos implantes odontológicos.<sup>12</sup>

Existem dois tipos de vitamina D, a vitamina D2 (ergocalciferol) obtida de fontes vegetais como leveduras, centeio ou na forma de suplementação e a Vitamina D3 (colecalfiferol) obtida de fontes animais presentes na dieta (gema de ovo, óleo de fígado de alguns peixes), mas sua maior fonte a pele (80-90%). Para que ocorra a obtenção por meio da pele é

**Tabela 2** Apresentação dos artigos envolvendo o uso de vitamina D em modelos animais e/ou cultura de células

Autores	População Estudada	Materiais e Métodos	Resultados	Conclusão
Kelly et al, 2008 <sup>23</sup>	Ratos machos com 4 semanas de idade divididos em grupo controle e com insuficiência de vitamina D.	Os ratos receberam implantes com diferentes superfícies tratada. Foi realizada análise biomecânica e da área de contato entre osso e implante através de teste de tração e histomorfometria.	Mesmo para o implante com superfície tratada, houve diminuição da osseointegração no grupo de ratos com insuficiência de vitamina D.	A vantagem da topografia de superfície rugosa não promove benefícios adicionais quando há a presença de insuficiência de vitamina D.
Mengato et al, 2011 <sup>15</sup>	Ratos divididos em grupo controle e deficientes de vitamina D. Ambos os ratos receberam um implante experimental em forma de T no fêmur.	Avaliação genotípica após colocação de implante.	Observou-se diferença no contato entre osso-implante, sendo que foi bem menor no grupo com deficiência de vitamina D.	Este estudo sugere que o sistema de ritmo circadiano e a matriz extracelular de cartilagem podem estar envolvidos no estabelecimento de osseointegração sob a regulação de vitamina D.
Akhavan et al, 2012 <sup>24</sup>	Ratos machos divididos em controle e diabéticos (glicemia em jejum entre 130 e 200 mg/dL).	Implantes foram instalados nas tíbias dos ratos. Estes receberam 160 UI/dia de vitamina D e outro recebeu placebo por via oral durante uma semana. Análise histológica e do contato osso – implante foram realizadas.	A porcentagem média de contato osso-implante em todos os grupos mostrou mais reduzida ( $60 \pm 23$ )	A prescrição de 160 UI de vitamina D por uma semana foi insuficiente e resultou em baixa biodisponibilidade de vitamina D em ratos.
Zhou et al, 2012 <sup>27</sup>	20 ratas fêmeas que passaram pelo procedimento de ovariectomia para induzir a osteoporose.	Cada rata recebeu 2 implantes de titânio na tíbia. Dois grupos: grupo controle e grupo que recebeu por via oral 0,1 g/kg/d de calcitriol durante oito semanas. Feitas análises microCT, histomorfometria e análise biomecânica.	Vitamina D aumentou a densidade óssea peri-implante, melhorando a microarquitetura trabecular peri-implante e a fixação do implante.	Resultados sugerem que a vitamina D promove a osseointegração do implante na presença de um quadro de osteoporose.
Liu et al, 2014 <sup>28</sup>	30 ratos divididos em: grupos, grupo controle, grupo com doença renal crônica (DRC) que receberam ou não suplementação de vitamina D. A indução da DRC foi realizada por meio da nefrectomia.	Após 10 semanas após a nefrectomia os ratos foram submetidos a instalação de um implante em cada fêmur. Exame Radiográfico, Histológico e Teste de Resistência do Implante (tentativa de remoção do implante).	Contato osso/implante: DRC + VitD foi de $75,23 \pm 9,92$ , mais de 20% superior ao dos ratinhos DRC ( $61,86 \pm 10,11$ ). Já em relação ao teste de resistência, a resistência do implante foi significativamente maior para o grupo tratado com Vit D ( $15,21 \pm 4,11$ ) em comparação com os não tratados ( $9,86 \pm 1,89$ ).	O contato osso-implante melhorou muito após duas semanas de suplementação com Vitamina D, portanto foi considerada uma abordagem eficaz em ratos com DRC.
Salomo-Coll et al, 2015 <sup>29</sup>	Seis cães com aproximadamente 1 ano de idade	Três implantes cônicos foram inseridos em cada hemiarco. Antes da colocação do implante, no grupo teste, os implantes foram submersos em vitamina D2. Foi realizada análise histológica histomorfométrica.	Não houve diferenças estatísticas entre os dois grupos em relação ao contato osso-implante e nova formação óssea.	O uso tópico de vitamina D não promoveu benefícios adicionais. A ausência de diferenças estatísticas pode ser causada pela forma inadequada de administração da vitamina D ou devido ao fato de que os espécimes estavam em boa saúde geral.

Tabela 2 (Continued)

Autores	População Estudada	Materiais e Métodos	Resultados	Conclusão
Pimentel et al, 2015 <sup>1</sup>	36 ratos não deficientes de micro-nutrientes que receberam implantes de titânio em suas tíbias e que foram divididos em dois grupos: placebo (grupo controle) e administração de suplementação com micronutrientes (grupo teste).	Durante trinta dias após a instalação dos implantes, o grupo de micronutrientes recebeu uma fórmula que continha vitamina D. Foi feita avaliação da força de torque para remoção de implantes e análise de tomografia microcomputada.	A ingestão diária sistêmica de suplementos de micronutrientes não foi suficientemente eficaz para beneficiar positivamente a formação óssea peri-implante.	A suplementação não promoveu benefícios adicionais em ratos saudáveis. Recomenda-se que se faça novos estudos, porém administrando os micronutrientes 30 dias antes da instalação dos implantes para observar se neste caso, mesmo com animais não deficientes, haverá algum efeito benéfico da suplementação de micronutrientes.
Satué et al, 2016 <sup>30</sup>	Implantes de titânio com superfície tratada foram divididos em 4 grupos: grupo controle; grupo com vitamina E; grupo com precursor de vitamina D e outro com vitamina D e E. Para a cultura de células: Cultura de células três diferentes doadores de fibroblastos gengivas foram usados (faixa etária 19-47 anos; Masculino: proporção feminina 2: 1).	Citotoxicidade, morfologia celular, expressão gênica, quantificação de proteínas, cura da ferida e inflamação foram avaliadas após 3 dias de cultura e expressão gênica e proteína a quantificação foi avaliada depois de 14 dias de cultura.	Obteve-se uma baixa regulação dos níveis mRNA de IL8 e diminuição significativa no mRNA de IL8 e níveis de proteína MMP da ECM.	Estas descobertas mostram que 7-DHC irradiado por UV e implantes de Ti revestidos com VitE podem ter um efeito benéfico para a integração de tecidos moles e sucesso dos implantes.
Satué et al, 2017 <sup>31</sup>	Para o revestimento superficial do titânio, foram utilizadas duas doses de 7-DHC no estudo in vivo: 0,2 nmol por disco Ti (dose baixa, LD) e 2 nmol por disco Ti (alta dose, HD), ambos suplementados com VitE. Para os estudos in vivo foram usados coelhos, em que foram instalados 4 implantes em suas tíbias.	Avaliação da força de inserção do implante, análise de fluidos de feridas (atividade de LDH, atividade de ALP e conteúdo de proteína) e análises de tecido ósseo (níveis de ARNm de osso marcadores usando RT-PCR em tempo real).	Implantes tratados com alta dose de 7-DHC e VitE mostraram aumento da necrose e inflamação do tecido. Já em relação ao envelhecimento do revestimento de superfície, ficou provado que este revestimento de 7-DHC irradiados com UV e VitE ficou estável até 12 semanas quando armazenado em um refrigerador (4 °C).	Um revestimento para implantes dentários com potencial para melhorar a resposta biológica em estruturas comprometidas esqueléticas e com estabilidade mínima na vida útil e bioatividade é criticamente relevante para sua aplicação clínica.

necessário que as glândulas sebáceas presentes na derme atuem na conversão da pró-vitamina 7-dehidrocolesterol em vitamina D<sub>3</sub> quando da exposição à radiação ultravioleta B (UVB) e calor. Uma vez absorvida no intestino (D<sub>2</sub>) ou formada na pele (D<sub>3</sub>), a vitamina D é transportada para o fígado onde sofre sua primeira hidroxilação, tornando-se colecalciferol-25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D), que pode se acumular nos tecidos ou permanecer circulante no sangue quando associada à proteína de ligação da vitamina D (DBP). No entanto, para a vitamina D exercer as funções fisiológicas nas células-alvo, a 25(OH)D precisa ser convertida em sua forma ativa, também chamada de calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), através da segunda hidroxilação ocorrida no rim.<sup>15</sup>

Assim, a principal via de obtenção da vitamina D é a endógena (produção de vitamina D por exposição da pele via luz solar) e isso tem se tornado um importante problema de saúde pública, já que as características da vida moderna como o receio de danos dermatológicos e uso de agentes bloqueadores solares têm dificultado/diminuído a exposição ao sol, comprometendo a síntese adequada dessa vitamina levando a um aumento das taxas de deficiência de vitamina D.<sup>12</sup> Além disso, os níveis séricos de vitamina D podem ser afetados por déficits dietéticos advindos da existência de um número reduzido de fontes alimentares que possuam D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>. Os indivíduos mais susceptíveis a apresentarem deficiência são: idosos, indivíduos institucionalizados, grávidas e mulheres pós-menopausa. Isso porque as principais causas da

deficiência de vitamina D então na pouca exposição à luz solar, síndromes da má absorção, obesidade, uso de fármacos específicos, deficiência hepática e deficiência nefrótica.<sup>12</sup>

As recomendações dietéticas de ingestão de vitamina D para indivíduos descritos como de risco para o desenvolvimento de deficiência de vitamina D podem ser analisadas, conforme a ► **Tabela 1**.<sup>19,20</sup> Para que consigam manter um nível adequado de vitamina D, pode ser necessária à ingestão de uma dose diária mínima que varia de 400 à 800 UI recomendada para cada faixa etária. No entanto, para aumentar o nível sanguíneo acima de 30 ng/mL podem ser necessárias doses maiores, assim como na tabela.<sup>12</sup>

A deficiência de vitamina D é considerada de natureza não específica dada a variedade de sinais e sintomas que possuem. Com isso, o diagnóstico da patologia é um pouco difícil. Para que ocorram os sinais e sintomas clássicos, os níveis de vitamina D no soro devem permanecer em níveis muito reduzidos durante um longo período de tempo, levando ao raquitismo, em crianças, ou osteomalacia nos adultos.<sup>12</sup> Atualmente também se conhece o papel da vitamina D na diabetes, doenças cardiovasculares, câncer, distúrbios psiquiátricos e doenças neuro-musculares.<sup>12,21,22</sup>

### Vitamina D x uso na implantodontia

Foi devido a maior quantidade de falhas dos implantes dentários nos pacientes com raquitismo que foi feita a associação de que a vitamina D poderia estar envolvida no processo em osseointegração.<sup>12</sup> A partir daí estudos em cultura de células, animais e humanos passaram a ser realizados para se comprovar se há ou não essa relação, conforme podem ser observadas nas ► **Tabelas 2 e 3**.

### Estudos em animais e/ou com cultura celular

Kelly et al (2009)<sup>23</sup> fizeram um estudo que investigou se a insuficiência de vitamina D afetaria a osseointegração de implantes com suas superfícies tratadas (implantes tratados com duplo ataque ácido e outro com a superfície tratada com hidroxiapatita) em ratos. Os resultados obtidos foram de que houve diminuição da osseointegração no grupo de ratos com insuficiência de vitamina D, mesmo para o implante com superfície tratada.

Mengatto et al (2011)<sup>15</sup> realizaram estudo que tinha como objetivo caracterizar as alterações genotípicas que ocorrem como resultado da colocação do implante no osso de ratos

**Tabela 3** Apresentação dos artigos envolvendo o uso de vitamina D em humanos

Autores	População Estudada	Materiais e Métodos	Resultados	Conclusão
Alvim-Pereira et al, 2007 <sup>2</sup>	Pacientes com média de idade de 51,7 ± 11,3 anos, em grupo controle (137 indivíduos com pelo menos um implante osseointegrado em função) e grupo estudo (80 indivíduos com perda de pelo menos um implante).	Investigaram se fatores clínicos e a existência de polimorfismo do receptor da vitamina D estariam relacionados a falhas de implantes.	Não foram encontrados associação entre genótipos/alelos do polimorfismo TaqI do VDR e falha de implantes.	Porém já, o edentulismo, a profundidade de sondagem periodontal, a posição do implante, a estabilidade primária, o comprimento do implante, a técnica cirúrgica e a quantidade óssea estiveram associados à perda de implantes.
Bryce et al, 2014 <sup>33</sup>	Paciente de 29 anos, do sexo masculino, com boa condição de saúde geral e bucal.	Foi realizado exame de sangue e constatado deficiência de vitamina D. A suplementação foi realizada.	Paciente ficou internado por mais de 12 meses e foi diagnosticado com deficiência de vitamina D. Ao receber um implante, houve falha na osseointegração do mesmo.	Recomenda-se a avaliação dos níveis séricos de vitamina D em pacientes que estão em prolongado período de reabilitação antes da instalação de implantes.
Fretwurst et al, 2016 <sup>13</sup>	Dois pacientes: Sexo masculino 48 anos; sexo masculino 51 anos. Instalação de implantes na área dos dentes 36 e 37.	Falha na osseointegração de dois implantes (Straumann, bone level) em pacientes que apresentaram deficiência de vitamina D.	Foi feita investigação dos níveis séricos de vitamina D após a falha precoce dos implantes. Após suplementação, os pacientes receberam os implantes.	Atualmente, uma recomendação geral para uma triagem padronizada de vitamina D em implantologia dentária não pode ser declarada devido à falta de provas.
Mangano et al, 2016 <sup>9</sup>	822 pacientes que foram tratados com implantes dentários de conexão cone Morse.	Análise dos níveis séricos de vitamina D, os pacientes foram divididos em três grupos: severamente deficientes, pacientes com baixos níveis e pacientes com níveis adequados.	As diferenças entre os três grupos de pacientes não foram estatisticamente significante ( $P = 0,15$ ).	Apesar da tendência para uma maior incidência de falha precoce em pacientes severamente deficientes de vitamina D, as diferenças entre os três grupos de pacientes não foram estatisticamente significante ( $P = 0,15$ ).

deficientes e não deficientes de vitamina D. Para a realização do estudo foram selecionados ratos controle e ratos que passaram por um protocolo de deficiência de vitamina D. Ambos os ratos receberam um implante experimental em forma de T com uma câmara interior oca no fêmur. Foram realizados vários testes para avaliação do genoma, e relatou-se que a vitamina D não influenciou somente diretamente o processo da osseointegração por meio da sua ação no metabolismo ósseo, mas também indiretamente devido a sua influência nos genes do ritmo circadiano e genes na matriz extracelular cartilagenosa. Assim, acredita-se que o estabelecimento de osseointegração requer que o sistema de ritmo circadiano ative, transitoriamente, a síntese de um conjunto de moléculas de matriz extracelular e possivelmente devem guiar a integração da superfície do implante e do tecido ósseo.

Akhavan et al (2012)<sup>24</sup> avaliou o efeito da suplementação de vitamina D na formação de osso ao redor de implantes de titânio na tíbia de ratos diabéticos. Os ratos foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um recebeu 160 UI (unidades internacionais)/ dia de vitamina D e outro recebeu placebo por via oral durante uma semana. Após três e seis semanas foram feitas análises do contato osso-implante e análises histológicas. Como resultados, obteve-se que porcentagem média de contato osso-implante em todos os grupos se mostrou mais reduzida ( $60 \pm 23$ ) do que em estudos anteriores.<sup>25,26</sup> Isso sugere que a prescrição de 160 UI de vitamina D por uma semana foi insuficiente e resultou em baixa biodisponibilidade de vitamina D. Acredita-se que isso tenha ocorrido pois a diabetes induzida nestes animais foi bastante severa ou a vitamina D administrada somente por uma semana pode ter sido insuficiente. Sugere-se que no futuro estudos com tamanhos de amostra maiores com maior dose de vitamina D ou maior duração da suplementação seja realizado para esclarecer as diferenças entre os grupos.

Zhou et al (2012),<sup>27</sup> buscou avaliar se a vitamina D melhora a osseointegração de implantes no fêmur em ratas fêmeas que passaram pelo procedimento de ovariectomia para induzir a osteoporose. Os ratos foram divididos em dois grupos: grupo controle e grupo que recebeu por via oral 0,1 g/kg/dia de calcitriol durante oito semanas. Foram feitos teste de análise de tomografia microcomputada (MicroCT), fometria e análise biomecânica. Os resultados desse estudo indicaram que a vitamina D aumentou a densidade óssea peri-implante, melhorando a microarquitetura trabecular peri-implante e a fixação aprimorada do implante. Os resultados sugerem que a vitamina D auxilia a promoção da osseointegração do implante na presença de osteoporose.

Liu W et al (2014)<sup>28</sup> avaliou a osseointegração de implantes no fêmur em ratos com doença renal crônica (DRC) divididos em três grupos: grupo controle, grupo com DRC que não recebeu suplementação de vitamina D e grupo com DRC que recebeu vitamina D (100 ng/kg de peso corporal de calcitriol (1,25(OH)2D3). Foram realizados exames radiográfico, histológico e teste de resistência do implante (tentativa de remoção do implante). Os resultados mostram que o contato osso-implante melhorou muito após duas semanas de suplementação com Vitamina D, portanto, foi considerada uma abordagem eficaz em ratos com DRC.

Salomo-Coll et al (2016)<sup>29</sup> avaliaram se aplicações tópicas de vitamina D (vitamina D2 em 10% na solução de acetona) sobre implantes melhora o contato osso-implante em cães. Foi feita instalação de três implantes imediatos com superfície rugosa e ácida por hermiaco. Radiografias digitais foram tomadas no momento da instalação dos implantes e 12 semanas depois para verificar a osseointegração dos implantes e avaliar alterações nos níveis ósseos. Análise histológica e histomorfométrica foram feitas para determinar o contato osso-implante. Os resultados encontrados foram que não houve diferenças estatísticas entre dois grupos em relação ao contato osso-implante e nova formação óssea.

Pimentel et al (2016)<sup>1</sup> avaliaram se a suplementação com micronutrientes em animais não deficientes melhoraria a osseointegração de implantes de titânio. O estudo foi realizado em 36 ratos que receberam implantes de titânio em suas tíbias e que foram divididos em dois grupos: placebo durante 30 dias, e grupo micronutrientes, que receberam a administração diária de doses (mg/kg) de cálcio, vitamina D, magnésio (quelato de glicinato) e zinco por meio de uma sonda durante 30 dias após a cirurgia de instalação dos implantes. Após esse período foram realizadas a avaliação da força de torque para remoção de implantes e análise de tomografia microcomputadorizada. Os resultados demonstraram que a ingestão diária sistêmica de suplementos de micronutrientes não foi suficientemente eficaz para beneficiar positivamente a formação óssea peri-implantar precoce e sua retenção biomecânica em ratos não deficientes.

Satué et al (2016)<sup>30</sup> avaliaram se a resposta fibroblástica humana foi melhorada com o uso de implantes de titânio revestidos com precursor de vitamina D. Além disso, avaliaram a expressão de genes e marcadores específicos de proteínas responsáveis pela síntese de matriz extracelular (ECM) (relacionada a reparação de feridas e regeneração após instalação de implante dentário). Foram utilizados quatro grupos: controle, grupo revestidos com vitamina E, grupos revestidos com precursores de vitamina E, e último grupo com implantes revestidos com vitamina D e E. No estudo foram avaliados: citotoxicidade, morfologia celular, expressão gênica, quantificação de proteínas, cicatrização de ferida e inflação após 3 dias de cultura e expressão gênica e a quantificação de proteína foi avaliada depois de 14 dias de cultura. Os resultados obtidos foram uma baixa regulação dos níveis mRNA de IL8, sendo essa uma importante citocina pró-inflamatório estritamente relacionada à peri-implantite. Da mesma forma, as células humanas do ligamento periodontal mostraram diminuição significativa no mRNA de IL8 e níveis de proteína MMP da ECM, quando estimulados com vitamina D, sugerindo um potencial para inibir a inflamação gengival. Em suma, essas descobertas mostram que 7-DHC irradiado por UV e implantes de Ti revestidos com VitE podem ter um efeito benéfico para a integração de tecidos moles e sucesso do implante. Satué et al (2017)<sup>31</sup> fez este estudo com o objetivo de avaliar a resposta biológica de implantes de Ti revestidos com VitE e 7-DHC in vivo. O objetivo secundário foi analisar o efeito do envelhecimento sobre a estabilidade e bioatividade do revestimento. Dado que os implantes de Ti revestidos com o precursor de vitamina D promovem a diferenciação dos osteoblastos e

inibem a osteoclastogênese in vitro,<sup>32</sup> postulou-se então que esta estratégia poderia melhorar a osseointegração em um modelo animal. Para a realização deste estudo foram utilizados discos e implantes de titânio com tratamento superficial: foram utilizadas duas doses de 7-DHC no estudo in vivo: 0,2 nmol por disco Ti (dose baixa, LD) e 2 nmol por disco Ti (alta dose, HD), ambos suplementados com VitE. Estes implantes foram instalados em tíbias de coelhos fêmeas e em seguida foram feitas as seguintes avaliações: avaliação da força de inserção do implante, análise de fluidos de feridas (atividade de LDH, atividade de ALP e conteúdo de protseína) e análises de tecido ósseo (níveis de ARNm de osso marcadores usando RT-PCR em tempo real). Os resultados obtidos foram que os implantes tratados com alta dose de 7-DHC e VitE mostraram aumento da necrose e inflamação do tecido, provavelmente por causa do aumento de citocinas pró-inflamatórias (exemplo, TNF $\alpha$ ). Já em relação ao envelhecimento do revestimento de superfície, ficou provado que este revestimento de 7-DHC irradiados com UV e VitE ficou estável até 12 semanas quando armazenado em um refrigerador (4°C).

### Estudo humanos

Avim-Pereira et al (2007)<sup>2</sup> realizou o primeiro estudo que investigou se havia associação de polimorfismos no gene VDR (receptor de vitamina D) com perda de implante além de parâmetros clínicos. O grupo de estudo foi composto por 80 indivíduos com perda de pelo menos um implante e o grupo controle composto por 137 pacientes que possuíam um implante osseointegrado em função por pelo menos seis meses sem nenhuma perda peri-implantar. Como resultados, observou-se que alguns parâmetros clínicos influenciaram na perda de implante como: edentulismo, posição do implante, profundidade de sondagem periodontal, estabilidade primária, comprimento do implante, tipo de cirurgia e quantidade de osso. Já em relação a genótipos ou alelos de polimorfismo VDR não foi encontrada nenhuma associação de perda de implantes nessa população estudada. Mais estudos considerando outras regiões polimórficas do gene VDR podem ser realizados para esclarecer sua importância na fisiopatologia da perda de implantes.

Bryce et al (2014)<sup>33</sup> descreveu o caso de um paciente de 29 anos, do sexo masculino, com boa condição de saúde geral e bucal e que foi atingido por uma explosão, necessitando ficar mais de 12 meses internado. Uma das lesões que este jovem soldado sofreu foi à fratura do elemento 44. O planejamento para a reposição deste elemento foi a exodontia atraumática e instalação de implante imediato, já que havia boa quantidade de osso na área. O procedimento foi realizado e enquanto se aguardava para a reabertura, o paciente que estava institucionalizado foi diagnosticado com deficiência de vitamina D. Iniciou-se então o tratamento com suplementação de vitamina D, porém 5 meses após a instalação do implante, quando estava programada a reabertura do mesmo, foi constatado que não houve a osseointegração. O paciente preferiu realizar prótese parcial fixa para a reposição do 44.

Fretwurst et al (2016)<sup>13</sup> relatou dois casos clínicos de pacientes do gênero masculino, um com 48 anos e outro com 51 anos que necessitavam de instalação de implantes

na área dos dentes 36 e 37. Os dois pacientes apresentavam boa condição de saúde geral. No paciente de 48 anos houve a necessidade de realização de enxerto ósseo prévio a instalação do implante no mesmo. Após a instalação dos implantes, os dois pacientes referiram dor intensa e contínua durante três a quatorze dias após a instalação dos implantes. E nos dois casos os implantes tiveram que ser removidos já que nem o uso de analgésicos foi suficiente para amenizar a dor. No paciente de 48 anos uma segunda cirurgia de instalação de implante foi realizada, mas após três dias novamente ambos os implantes tiveram de ser removidos devido à dor intensa contínua na ausência de qualquer sinal de inflamação dos tecidos moles, inchaço ou formação de abscessos. Foi realizada uma triagem dos parâmetros relevantes para o metabolismo ósseo e os dois pacientes foram diagnosticados com deficiência de vitamina D. Após suplementação com vitamina D, nos dois casos os implantes foram instalados com sucesso e as próteses definitivas foram realizadas.

Mangano et al (2016)<sup>9</sup> realizou uma avaliação retrospectiva de 1625 implantes instalados em 822 pacientes, buscando avaliar se há relação de baixos níveis séricos de vitamina D com a falha precoce de implantes dentários. Todos os pacientes foram tratados com implantes dentários de conexão conemorse e todos tiveram seus níveis séricos de vitamina D medidos duas semanas antes da instalação dos implantes. E isso foi usado para dividir os pacientes em três grupos: severamente deficientes (vitamina D sérica < 10 ng/mL), pacientes com baixos níveis (vitamina D sérica entre 10 e 30 ng/mL) e pacientes com níveis adequados (vitamina D sérica > 30 ng/mL). Foram avaliados então 822 pacientes e 1625 implantes. Destes, no total, 27 falhas precoces foram registradas 19 por falha de osseointegração e 8 por peri-implantite. A análise estatística relatou uma baixa incidência de falhas precoces (2,2%) em pacientes com níveis de vitamina D no sangue > 30 ng/mL. A incidência de falha precoce foi quase o dobro em pacientes com baixos níveis séricos de vitamina D (10-30 ng/mL) e se tornaram maior (9,0%) em pacientes com deficiência grave de vitamina D. Contudo, Apesar da tendência para uma maior incidência de falha precoce em pacientes severamente deficientes de vitamina D, as diferenças entre os três grupos de pacientes não foram estatisticamente significante ( $P = 0,15$ ).

### Discussão

Neste estudo, por meio de uma revisão analítica da literatura abordou-se a influência da vitamina D na taxa de sucesso dos implantes dentários. No entanto, ao realizar a pesquisa em bases de dados, o número de estudos encontrados foi baixo. O número de estudos clínicos em humanos foi ainda inferior, principalmente porque existem diversos fatores que podem interferir no sucesso ou falha dos implantes dentários.<sup>9</sup> Este fato reforça a importância deste trabalho e a necessidade de mais trabalhos com tal temática na tentativa de se compreender a influência da vitamina D nas taxas de sucesso com implante.

Apesar da importância da vitamina D e seus efeitos sobre o metabolismo ósseo, poucos estudos têm, até o momento, investigado os efeitos da sua deficiência sobre a

osseointegração de implantes dentários. Quase todos os estudos foram feitos em modelos animais<sup>1,15,23,24,27-29</sup> e muito poucos em seres humanos.<sup>2,9,13,33</sup> Estes não conseguiram encontrar uma relação entre o polímero de ligação da vitamina D com falha de implantes dentários, no entanto sua avaliação em relação aos parâmetros clínicos que influenciariam na perda de implantes (edentulismo, profundidade de sondagem periodontal, posição do implante, estabilidade primária, comprimento do implante, técnica cirúrgica e a quantidade óssea) são de grande relevância para a realização de planejamentos com implantes e devem sempre ser levados em consideração.

O estudo do processo de osseointegração, levando em consideração fatores relacionados ao hospedeiro e que possam influenciar este processo, passou a ser abordado principalmente com foco em abordagens micronutricionais devido à quantidade de falhas que ainda ocorrem mesmo em condições ideais do procedimento operatório e do leito receptor. A vitamina D por ter um papel importante no metabolismo ósseo passou a ser alvo das investigações. A maioria dos estudos parece indicar um efeito positivo da vitamina D na osseointegração, principalmente quando os indivíduos apresentam deficiência da mesma ou quando possuem alguma alteração sistêmica que leva a deficiência de vitamina D.<sup>13,24,27,33</sup>

Especificamente, Kelly et al, 2008,<sup>23</sup> demonstraram que a deficiência de vitamina D poderia comprometer significativamente o estabelecimento da osseointegração de implantes com superfícies tratadas em ratos. Resultados semelhantes foram relatados por Zhou et al, 2012,<sup>27</sup> que encontraram um aumento da osseointegração em ratos osteoporóticos quando suplementados com vitamina D. Assim como Liu et al, 2014,<sup>28</sup> em ratos que apresentavam doença renal crônica e que também receberam suplementação.

Uma outra possibilidade de estudo, para entender os efeitos da administração de vitamina D sobre a cicatrização óssea é o revestimento da superfície do implante por meio da aplicação tópica de vitamina D. Salom'o-Coll et al, 2016<sup>29</sup> chegaram a conclusão de que a vitamina D aumentou a porcentagem de contato osso-implante em 10% ao realizar este estudo em cães, porém sem diferença estatística. A ausência de diferenças estatísticas pode ser causada pela forma inadequada de administração da vitamina D ou devido ao fato de que os animais estavam em boa saúde geral. Portanto, recomenda-se que sejam realizados estudos usando outras formas de aplicação tópica da vitamina D como também sua realização em diferentes quadros de saúde dos animais.

No entanto, o estudo de Mangano et al, 2016,<sup>9</sup> que avaliou uma amostra grande de pacientes (1625 implantes em 822 pacientes) não apresentou diferenças estatísticas no número de falhas entre os grupos suficiente, insuficiente e deficiente de vitamina D. Isso sugere que mais estudos randomizados sejam realizados para confirmar se há uma associação entre baixos níveis séricos de vitamina D e um aumento na incidência de falha precoce de implantes. A ausência de diferença estatística entre os grupos pode estar relacionada a amostra, que apesar de extensa, pode ter sido muito heterogênea. Fatores como idade e gênero devem ser avaliados separadamente para que se consiga resultados mais precisos.

Devido as mudanças do estilo de vida (viver em ambientes fechados e evitar exposição solar por medo de aparecimento de câncer de pele), o uso da vitamina D via suplementação passou a ser discutida, principalmente para os pacientes considerados de risco como idosos, mulheres pós-menopausa e pacientes institucionalizados. Sabe-se que a partir da dieta também se pode obter vitamina D, entretanto, as quantidades obtidas não conseguem suprimir as necessidades diárias do indivíduo via exposição solar. Assim, surgiu a necessidade de realizar a suplementação de vitamina D. Os artigos citados anteriormente<sup>13,24,27,28,33</sup> mostram que com o uso de suplementação em indivíduos com deficiência, houve melhora da osseointegração. Porém nenhum estudo relatou realmente qual a suplementação dada, o porquê do uso desta quantidade ou o porquê da via de administração escolhida.

A principal relevância desta revisão é conscientizar o cirurgião-dentista de que a deficiência de vitamina D pode estar associada à falha de implantes dentários mesmo em condições ótimas gerais e locais, descrito semelhantemente por Fretwurst et al, 2016.<sup>13</sup> Porém, são necessários mais estudos para determinar se há sempre indicação em realizar triagem dos níveis de vitamina D antes da realização da instalação de implantes ou não.

Os cuidados sobre os níveis séricos de vitamina D devem ser reforçados em pacientes institucionalizados por longos períodos, como no relato de caso de Bryce et al, 2014.<sup>33</sup> Nessas situações, a suplementação de vitamina D antes da instalação do implante pode ser necessária, juntamente com auxílio de uma equipe médica e nutricionistas. No entanto, quando o cirurgião-dentista constatar a deficiência de vitamina D, o mesmo deve encaminhar o paciente para um médico e nutricionista que avaliarão o porquê de o paciente apresentar essa deficiência. Se é devido a alguma problema hepático ou renal, que faz com que não se obtenha a forma ativa da vitamina D ou se é devido a pouca exposição à luz solar ou deficiência nutricional.<sup>12</sup> A solicitação de dosagem de vitamina D pré-instalação de implante deve ser realizada quando acompanhada de um histórico médico do paciente que demonstre deficiências de vitaminas, pacientes institucionalizados por longos períodos (internados e/ou acamados), presença de complicações renais, dentre outras situações que possam influenciar na síntese e metabolismo da vitamina D.

Não há até o momento nenhum estudo que aborde a relação entre vitamina D e a peri-implantite. Considerando a resposta imunológica do paciente e que essa tem influência nutricional, futuros estudos podem ajudar a elucidar melhor a influência da vitamina D no quadro clínico local e sistêmico do paciente que tem ou irá receber implantes dentários.

## Conclusão

Portanto, a vitamina D é um importante nutriente responsável pelo metabolismo ósseo e desempenha um papel importante no processo de osseointegração e na estabilidade a longo prazo dos implantes. Entretanto, são necessárias mais pesquisas, incluindo investigações clínicas longitudinais e revisões sistemáticas, que possam elucidar melhor os

mecanismos de ação da vitamina D nos processos de metabolismo ósseo, da osseointegração e no sucesso e sobrevida dos implantes. Uma abordagem integral do paciente a ser submetido a cirurgia de colocação de implante, acompanhado de adequada saúde sistêmica, são necessários para a obtenção de um bom prognóstico.

#### Conflito de Interesses

Nós, os autores desse artigo, responsável pelo trabalho *Vitamina D tem influência nos implantes dentários?*, declaramos, para os devidos fins, que nenhum dos autores desse estudo possui qualquer tipo de interesse abaixo descrito, ou outros que configurem o chamado Conflito de Interesse. Declaramos que o trabalho apresentado não recebeu qualquer suporte financeiro da indústria ou de outra fonte comercial, e nem eu, nem os demais autores ou qualquer parente em primeiro grau, possuímos interesses financeiros/outros no assunto abordado no manuscrito.

#### Referências

- Pimentel SP, Casarim RC, Ribeiro FV, et al. Impact of micronutrients supplementation on bone repair around implants: microCT and counter-torque analysis in rats. *J Appl Oral Sci* 2016;24(01):45–51
- Alvim-Pereira F, Montes CC, Thomé G, Olandoski M, Trevilatto PC. Analysis of association of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with dental implant loss. *Clin Oral Impl Res* 2008;786–795 doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01532.x; 2007
- Fadanelli AB, Stemmer AC, Beltrão GC. Premature failure in oral implants. *Rev Odonto Cien – Fac. Odonto/PUCRS* 2005;20(48)
- Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Branemark PI, Jemt T. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofacial Impl* 1990;5:347–359
- Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofacial Impl* 1993;8:609–615
- Bain CA. Smoking and implant failure – benefits of a smoking cessation protocol. *Int J Oral Maxillofacial Impl* 1996;11:756–759
- Lekholm U, Gunne J, Henry P, Higuchi K, Linden U, Bergstrom C, Van Steenberghe D. Survival of the Branemark implant in partially edentulous jaws: a 10-year prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofacial Impl* 1999;14:639–645
- HOSPITALAR. (2007) (<http://www.hospitalar.com/noticias/not2331.html>)
- Magano 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*. Volume 2016, Article ID 5319718, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5319718>
- Silva JME. Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. *Acta Reumatol Port* 2007;32(03):205–229
- Lekholm U. Immediate/early loading of oral implants in compromised patients. *Periodontol* 2000 2003;33:194–203
- Pinheiro TMM. A importância clínica da Vitamina D. – Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa; 2015. Presente em: <http://hdl.handle.net/10284/5301>
- Fretwurst T, Grunert S, Woelber JP, Semper-Hogg KNW. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *Int J Impl Dent* 2016;2:24
- Buser D, Weber HP, Bragger U, Balsiger C. Tissue integration of one-stage ITI implants: 3-year results of a longitudinal study with Hollow-Cylinder and Hollow-Screw implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1991;6(04):405–412
- Mengatto CM, Mussano F, Honda Y, Colwell CS, Nishimura I. Circadian Rhythm and Cartilage Extracellular Matrix Genes in Osseointegration: A Genome-Wide Screening of Implant Failure by Vitamin D Deficiency. *PLoS ONE* 2011;6(01):e15848. doi:10.1371/journal.pone.0015848
- Flemmig T, Renvert S. Consensus report: Maintenance and complications. In: Lang NP, Karring T, Lindhe J, eds. *Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology*. Berlin: Quintessence; 1999:347–351
- Mombelli A, Van Oosten MA, Schurch E Júnior, Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* 1987;2(04):145–151
- Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of Session IV. In: Lang NP, Karring T. (eds) *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. London: Quintessence Publishing Co. Ltd.; 1994: 365–369
- Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol, Diab Metabol* 2013;8(01):32–39
- Holick MF et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clinical Endocrinol Metab* 2011;96(07):1911–1930
- Lichtenstein A, et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Rev Ass Méd Bras* 2013;59(05):495–506
- Wimalawansa S. Vitamin D in the New Millennium. *Curr Osteoporosis Rep* 2012;10(01):4–15
- Kelly J, et al. Vitamin D and Bone Physiology: Demonstration of Vitamin D Deficiency in an Implant Osseointegration Rat Model. *J Prosthodontics* 2009;18:473–478c
- Akhavan A, Noroori Z, Shafi AA, Haghghat A, Jahanshahi GR, Mousavi SB. The effect of vitamin D supplementation on bone formation around titanium implants in diabetic rats. *Dent Res J* 2012;9(5)
- Otoni CE, Chopard RP. Histomorphometric evaluation of new bone formation in diabetic Rats submitted to insertion of temporary implants. *Braz Dent J* 2004;15:87–92
- Hasegawa H, Ozawa S, Hashimoto K, Takeichi T, Ogawa T. Type 2 diabetes impairs implant osseointegration capacity in rats. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008;23:237–246
- Zhou C, Li Y, Wang X, Shui X, Hu J. Sichuan 1,25Dihydroxy vitamin D3 improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114(5)
- Liu W, Zhang S, Zhao D, et al. Vitamin D Supplementation Enhances the Fixation of Titanium Implants in Chronic Kidney Disease Mice. *PLoS ONE* 2014;9(04):e95689. doi:10.1371/journal.pone.0095689
- Salomó-Coll O, Maté-Sanchez De Val JE, Ramirez-Fernandez MP, Hernandez-Alfaro F, Gargallo-Albiol J, Calvo-Guirado JL. Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs part II. *Clin Oral Impl Res* 2016;27:896–903
- Satué M, Gomez-Florit M, Monjo M, Ramis JM. Improved human gingival fibroblast response to titanium implants coated with ultraviolet-irradiated vitamin D precursor and vitamin E. *J Periodontal Res* 2016. Doi: 10.1111/jre.12313
- Satué M, Monjo M, Ronold HJ, Lyngstadaas SP, Ramis JM. Titanium implants coated with UV- irradiated vitamin D precursor and vitamin E: in vivo performance and coating stability. *Clin Oral Impl Res* 2017;28:424–431 doi: 10.1111/clr.12815
- Satué M, Petzold C, Cordoba A, Ramis JM, Monjo M. UV photoactivation of 7-dehydrocholesterol on titanium implants enhances osteoblast differentiation and decreases Rankl gene expression. *Acta Biomaterialia* 2013;9:5759–5770
- Bryce SLCG, Macbeth WCN. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *J Royal Naval Med Serv* 2014;100:3