

A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS – REVISÃO DE LITERATURA

**Camila Barbosa Fernandes¹
Pedro Fávero Pereira¹
Suzi Moreira Martins¹
Rafaela Ladeira Bonato²
Leticia Ladeira Bonato³**

RESUMO

A vitamina D, é um hormônio esteroidal sintetizado de forma endógena na pele, a partir da exposição à luz solar. Também pode ser obtida através da ingestão de alimentos ou de suplementos, conferindo à vitamina D um caráter único entre as demais vitaminas. Dentre seus diversos papéis, participa do processo de deposição da matriz óssea, e na absorção do cálcio e fósforo, atuando diretamente sobre os osteoblastos, regulando a expressão gênica e interferindo na remodelação óssea pela ação simultânea com a osteocalcina. Estima-se que no mundo cerca de um bilhão de pessoas possuem insuficiência ou deficiência dos níveis de vitamina D, sendo que essa elevada prevalência é encarada como um problema de saúde pública. Além de impactos sistêmicos, a hipovitaminose D pode comprometer o sucesso de implantes dentários. Contudo, até o momento, apenas alguns estudos investigaram a possível associação entre os fatores. Isto posto, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão da literatura sobre a influência da vitamina D na osseointegração de implantes dentários, de forma que o conhecimento adquirido sobre o tema possa auxiliar os profissionais cirurgiões dentistas em suas condutas clínicas. Conclui-se a vitamina D é um importante nutriente responsável pelo metabolismo ósseo e desempenha um papel importante no processo de osseointegração e na estabilidade de implantes

¹ Acadêmicos do curso de Odontologia do Centro Universitário Estácio Juiz de Fora. E-mails:

² Professora do curso de Odontologia do Centro Universitário Estácio Juiz de Fora. Especialista em Prótese Dentária – Associação Brasileira de Odontologia/ JF. E-mail: bonato.rafaela@estacio.com;

³ Professora do curso de Odontologia do Centro Universitário Estácio Juiz de Fora. Doutora em Odontologia – Universidade Federal Fluminense. E-mail: bonato.leticia@estacio.br;

dentários. Auxilia a proliferação de osteoblastos e diminui a osteoclastogênese, tornando a fixação do implantes eficaz.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D. Osseointegração. Implantação dentária.

1 INTRODUÇÃO

Os implantes dentários constituem atualmente uma solução bem estabelecida para a restauração funcional e estética do edentulismo total e parcial. A osseointegração, entretanto, é um fenômeno complexo e multifatorial que traz preocupações quanto à sua forte associação a implantes, próteses e protocolos cirúrgicos, bem como aos próprios pacientes (VESALA, DONTAS, 2020). O sexto Workshop Europeu de Periodontia em 2008, despertou a comunidade científica para o crescente aumento do índice de insucessos associados à reabilitação com implantes endósseos, o qual está associado à falha na osseointegração (MOHENG, FERIN, 2005).

Estas falhas em implantodontia encontram-se intimamente associadas às doenças peri-implantares, definidas como um termo coletivo para o processo inflamatório nos tecidos ao redor dos implantes osseointegrados (ALBREKTSSON, ISIDOR, 1994). A mucosite peri-implantar foi definida como um processo inflamatório reversível no tecido mole ao redor de um implante em função, enquanto que a peri-implantite é um processo inflamatório caracterizado por perda óssea adicional (SALVI, PERSSON, HEITZ, 2007).

As principais causas relacionadas à falha do implante são: (1) baixa qualidade e quantidade de neoformação óssea; (2) doenças que afetam o reparo ósseo; (3) hábitos desfavoráveis tais como bruxismo e tabagismo; (4) técnica cirúrgica inadequada gerando falta de estabilidade primária; (5) prótese inadequada; (6) tipo de superfície do implante; e (7) outros fatores desconhecidos (TOLSTUNOV, 2006).

Neste contexto, a vitamina D é um hormônio esteroide, que atua como um componente chave no metabolismo ósseo (VESALA, DONTAS, 2020). Na sua presença, há aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo, mantendo um

equilíbrio correto da remodelação óssea. Possui ainda efeito anabólico no sistema esquelético, sendo fundamental na promoção da diferenciação osteoblástica das células-tronco mesenquimais humanas da medula óssea (POSA et al., 2016).

A maior fonte de vitamina D do organismo é a síntese realizada na pele, catalisada pelas radiações ultravioletas, sendo que as fontes alimentares contribuem apenas com uma pequena parcela das necessidades diárias. A vitamina D proveniente da síntese em animais é denominada de colecalciferol ou Vitamina D3 e a de origem vegetal é o ergocalciferol ou Vitamina D2. Ambas participam dos mesmos processos biológicos e das mesmas vias de metabolização, com potências biológicas equivalentes (SUN, 2018). Cerca de 10% a 20% da vitamina D necessária para um bom funcionamento do organismo humano é obtida a partir de fontes exógenas, sendo que os restantes 80% a 90% são produzidos endogenamente (CASTRO, 2011). Indivíduos afetados pela deficiência de vitamina D podem apresentar um inadequado processo de mineralização óssea (BELLAN, PIRISI, SAINAGHI, 2015; SUN, 2018).

Desta forma, como a osseointegração depende do metabolismo ósseo, os baixos níveis de vitamina D no sangue podem afetar negativamente a formação óssea ao redor dos implantes dentários. Contudo, até o momento, apenas alguns estudos investigaram a possível associação entre os níveis séricos de vitamina D e falhas precoces de implantes dentários (MANGANO ET AL., 2018). Isto posto, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão da literatura sobre a influência da vitamina D na osseointegração de implantes dentários, de forma que o conhecimento adquirido sobre o tema possa auxiliar os profissionais cirurgiões dentistas em suas condutas clínicas.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão narrativa o qual não utiliza critérios sistemáticos para a busca e análise crítica da literatura. A abordagem metodológica permitiu a construção de uma contextualização da problemática e a análise das possibilidades presentes na literatura consultada para a concepção do referencial teórico da pesquisa. Foram utilizados os descritores “Vitamina D”, “Osseointegração”

e “Implantação dentária”. A busca pelos artigos foi realizada entre Maio e Outubro de 2020. Inicialmente, analisaram-se títulos e resumos relacionados com as palavras-chave; após esse momento, prosseguiu-se com a leitura dos estudos na íntegra.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Metabolismo ósseo

O metabolismo ósseo resulta da interação entre osteoblastos e osteoclastos. Células da linhagem osteoblástica não estão apenas envolvidas na formação óssea, mas também regulam a diferenciação de osteoclastos, bem como sua ativação e sobrevivência. Esses eventos são mediados pela liberação de várias moléculas, entre citocinas, neurotransmissores e fatores de crescimento, como resultado das alterações da microvascularização local (TADDEI et al., 2012). Dentre estas moléculas, cita-se o papel da tríade RANK (receptor ativador do fator nuclear kappa B), RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa B), e OPG (osteoprotegenina), que vêm sendo extensivamente estudadas desde sua descoberta na década de 1990 (BALOUL, 2016).

O receptor RANKL estimula a osteoclastogênese através da união ao receptor de superfície celular RANK, localizado em precursores de osteoclastos maduros. A ligação RANK-RANKL conduz à ativação de vias de sinalização específicas envolvidas na formação de osteoclastos e, por conseguinte, relacionadas com a reabsorção óssea. Já o receptor molecular OPG, é segregado pelo estroma de diversas células, incluindo os osteoblastos, e atua como um fator de atração do RANKL. A interação entre OPG e RANKL inibe a ligação entre RANK e RANKL, bloqueando, assim, a ativação de RANK e a osteoclastogênese subsequente (TAT et al., 2010).

A vitamina D tem vários efeitos sobre as células ósseas, em especial, aumenta a expressão de osteopontina e osteocalcina nos osteoblastos, aumenta a expressão de RANKL na membrana plasmática dos osteoblastos e inibe a síntese de OPG. Desse modo, a vitamina D aumenta a quantidade de moléculas de RANKL capazes de se ligarem ao RANK e possibilita uma remodelação óssea fisiológica (BELLAN, PIRISI, SAINAGHI, 2015).

A vitamina D também ativa a proteína quinase C no músculo que resulta na liberação de cálcio, aumentando desta forma a quantidade de cálcio, que é essencial para a contração muscular (MONTERO-ODASSO, DUQUE, 2005). A vitamina D exerce suas funções biológicas através da sua ligação a receptores nucleares, os receptores para vitamina D, que regulam a transcrição do DNA em RNA, semelhante aos receptores para esteroides, hormônios tireoidianos e retinoides (BRINGHURST, DEMAY, KRONENBERG, 2008).

Vitamina D e alterações sistêmicas

Os estudos relacionados a importância da vitamina D para o adequado equilíbrio do organismo, trazem informações relevantes a saúde de maneira geral. Diversas pesquisas mostram que a hipovitaminose D pode comprometer o metabolismo ósseo e causar o desenvolvimento de doenças metabólicas (MANGANO et al., 2018).

A hipovitaminose D tornou-se uma pandemia, sendo observada em todas as etnias e faixas etárias em todo o mundo. Fatores ambientais, como aumento da poluição do ar e redução da irradiação ultravioleta B (UVB), bem como fatores de estilo de vida, ou seja, diminuição das atividades ao ar livre e / ou ingestão insuficiente de alimentos ricos em vitamina D, estão provavelmente envolvidos na etiologia de uma redução dramática dos níveis circulantes de vitamina D. A insuficiência / deficiência de vitamina D há muito é conhecida por sua associação com osteoporose e raquitismo. No entanto, nas últimas décadas, tornou-se um sério problema de saúde pública, uma vez que se demonstrou estar independentemente associado a várias condições patológicas crônicas, como câncer, doença cardíaca coronária, doenças neurológicas, diabetes tipo II, doenças autoimunes, depressão, com vários distúrbios inflamatórios e com risco aumentado de mortalidade por todas as causas na população em geral. As estratégias de prevenção para esses distúrbios envolveram recentemente a suplementação com vitamina D2 ou vitamina D3 ou seus análogos em doses diárias necessárias e níveis de limite superior toleráveis (CACCAMO et al., 2018).

A associação a baixos índices de vitamina D também ocorre com patologias como câncer de mama e colo retal, além de risco aumentado de aborto em mulheres grávidas. Quanto a gestação, estudos sugerem que baixas concentrações da referida vitamina estão igualmente associadas a um risco aumentado de aborto entre as pacientes que estão no primeiro trimestre da gestação (LI et al., 2017), assim como com o desenvolvimento osteoarticular inadequado de recém nascidos, manifestado principalmente sob a forma de raquitismo (URRUTIA-PEREIRA, SOLÉ, 2015).

Hipovitaminose D e a Odontologia

A relação entre a deficiência de vitamina D com alterações na mucosa oral é estudada há muitos anos. Em 1969 o pesquisador Burwell enfatizou a halitose como reflexo dessa deficiência na saúde bucal. Ele explicou que a falta de vitamina D no organismo é responsável por descamar em excesso as células que estão presentes na mucosa, conseqüentemente há o acúmulo dessas células na boca e, com o tempo, o mau cheiro é liberado pela necrose das células descamadas e o conseqüente favorecimento do aumento da placa bacteriana.

Quando a concentração de vitamina D é baixa no organismo, há um risco maior do desenvolvimento de doenças periodontais e perda de dentes. (JIMENEZ et al., 2014). A vitamina D apresenta função importante na resposta imunológica e pode desempenhar um papel chave na periodontite crônica, observada em pacientes com doença renal crônica. Estudos têm evidenciado a associação entre saúde periodontal e ingestão de vitamina D (DIETRICH, et al., 2004). A suplementação de vitamina D e cálcio melhora a saúde periodontal, aumenta a densidade óssea na mandíbula e inibe a reabsorção óssea alveolar (HILDEBOLT et al., 2004).

Na ortodontia, a dinâmica do metabolismo ósseo é a base da movimentação dentária. O tratamento ortodôntico envolve um processo contínuo de remodelação óssea, o qual exige do organismo um equilíbrio metabólico preciso (LISTGARTEN, 1973).

Vitamina D e a osseointegração de implantes

Na área da implantodontia, o sucesso dos implantes dentários depende de diversos fatores, como a existência de um suporte ósseo adequado, arquitetura óssea alveolar e processos celulares e moleculares presentes na mineralização óssea. Esses elementos ditam a longevidade e resistência desses implantes (INSUA et al., 2017). Na tabela abaixo, seguem os dados de estudos que investigaram a influência da vitamina D na osseointegração de implantes.

Tabela 1 – Estudos correlacionando a vitamina D e a osseointegração de implantes dentários

AUTOR	OBJETIVO	AMOSTRA	RESULTADOS/CONCLUSÃO
ALVIM-PEREIRA F. et al., 2008	Acessar fatores clínicos relacionados ao processo de falha na osseointegração e investigar a relação entre um polimorfismo do receptor de vitamina D (VDR) e a perda de implantes dentários.	217 voluntários	Variáveis clínicas, mas não o polimorfismo do estudo, estiveram associadas à perda do implante dentário.
KELLY J. et al., 2008	Avaliar o efeito da deficiência de vitamina D na osseointegração de implantes.	Ratos	Mesmo para o implante com superfície tratada, houve diminuição da osseointegração no grupo de ratos com insuficiência de vitamina D.
MENGATO C.M et al., 2011	Identificar redes gênicas envolvidas na osseointegração, explorando o modelo de falha do implante sob deficiência de vitamina D.	Ratos	A deficiência de vitamina D afeta negativamente os processos de expressão gênica e osseointegração, resultando na falta de integração óssea e implante. O sistema de ritmo circadiano e a matriz extracelular da cartilagem podem estar envolvidos no estabelecimento da osseointegração sob regulação da vitamina D.
AKHAVAN A. et al., 2012	Comparar o efeito da administração de vitamina D na osteointegração de implantes em uma amostra diabética.	48 ratos	A análise dos dados indicou que a vitamina D não teve efeito significativo na osseointegração em ratos diabéticos.

ZHOU C. et al., 2012	Investigar os efeitos da vitamina D na osseointegração de implantes em ratos com ostoporose.	20 ratas fêmeas	A vitamina D melhorou a osseointegração dos implantes em ratos com osteoporose.
WU Y. et al., 2013	Investigar o efeito do tratamento com insulina e vitamina D3 na osseointegração de implantes em ratos diabéticos.	Ratos com diabetes	A terapia combinada com insulina e vitamina D mostrou os melhores efeitos na osseointegração, volume ósseo, espessura trabecular média, número trabecular médio, densidade conectiva, separação trabecular média, força de tração, força de cisalhamento, força de cisalhamento e razão de área óssea.
LIU W. et al., 2014	Investigar o efeito da suplementação com Vitamina D na osseointegração de implantes em camundongos com doença renal crônica.	30 camundongos	A suplementação de vitamina D foi eficaz para melhorar a fixação de implantes de titânio em camundongos com doença renal crônica.
NAITO Y. et al., 2014	Avaliar a resposta do osso para uma superfície de implante modificado por Vitamina D <i>in vivo</i> .	Coelhos	Os resultados mostraram que a vitamina D em implantes revestidos apresentou uma tendência para osseointegração melhor do que as superfícies não-revestidas.
MANGANO F. et al., 2016	Investigar se existe correlação entre falha precoce do implante dentário e baixos níveis séricos de vitamina D.	822 pacientes	Embora tenha havido uma tendência de aumento na incidência de falhas precoces de implantes com o agravamento da deficiência de vitamina D, a diferença não foi estatisticamente significativa.
WAGNER F. et al., 2017	Avaliar a influência da osteoporose na perda óssea marginal peri-implantar em mulheres na pós-menopausa.	48 voluntárias	Não há contra-indicação para a colocação de implantes dentários em pacientes com osteoporose.
MANGANO F. et al., 2018	Investigar a relação entre baixos níveis séricos de vitamina D e falhas precoces de implantes dentários.	885 voluntários	Houve um aumento dramático de falha dos implantes com redução dos níveis de vitamina D no sangue, porém sem diferenças estatísticas.
MUNHOZ-PEREIRA T.M et al., 2019	Investigar a associação de variáveis clínicas e polimorfismos genéticos no gene do receptor de vitamina D (VDR) com a perda de implantes dentários.	244 voluntários	Um gene específico (rs3782905), foi associado ao número de falha de implantes. Sugere-se então que esse gene possa ser um novo marcador de risco genético para perda de implantes dentários.

4 DISCUSSÃO

Vários fatores afetam a osseointegração de implantes dentários, incluindo questões cirúrgicas, qualidade e quantidade óssea e fatores relacionados ao hospedeiro, como o estado nutricional dos pacientes. Micronutrientes podem desempenhar um papel fundamental na osseointegração de implantes dentários, influenciando alguns parâmetros do osso alveolar, como a cicatrização do alvéolo após a extração do dente (NASTRI et al., 2020). A vitamina D é um destes importantes micronutrientes, e mudanças em suas concentrações ideais, podem trazer consequências em diversas partes do organismo. Na odontologia, impacta distintas condições, sendo que a osseointegração de implantes, tem sido tema relevante de estudo.

Bryce e Macbeth, em 2014, apresentaram um caso, onde houve a instalação de um implante imediato em um paciente de 29 anos, que após cinco meses da cirurgia, não teve nenhuma integração óssea do implante. Investigações médicas posteriores revelaram que o paciente apresentava grave deficiência de vitamina D, que pode ter contribuído para a falha do implante. Corroborando as informações, MANGANO et al., 2016, observaram uma baixa incidência de falhas precoces em pacientes com níveis sanguíneos de vitamina D acima de 30 ng/mL. Já em pacientes com níveis sanguíneos de vitamina D insignificantes, de 10 a 30 ng/mL a incidência de falhas precoces foi quase o dobro. O índice tornou-se ainda maior em pacientes com grave deficiência de vitamina D (9,0%).

Desta forma, a orientação e avaliação nutricional do paciente se faz muito importante antes da realização de procedimentos com implantes. Frequentemente, são consideradas informações relativas à duração do procedimento cirúrgico, anatomia física do paciente, condição de saúde e tabagismo, bem como a habilidade do profissional. No entanto, muitas vezes é esquecido o papel do paciente durante o período pós-operatório, uma vez que a mastigação acarreta riscos inerentes não típicos de cirurgias em outras partes do corpo e os pacientes frequentemente adotam uma dieta leve restrita com nutrição limitada (LAU et al., 2013).

Confirmado o diagnóstico de deficiência da vitamina, está indicada sua suplementação diária com medicação contendo vitamina D. Esta suplementação vitamínica, feita por via oral, é segura e não apresenta efeitos colaterais. O ajuste da dose é feito por exames periódicos de sangue. Após a normalização dos exames, doses semanais ou mensais de manutenção podem ser indicadas. A intoxicação por vitamina D é uma situação muito rara, causada por doses excessivas com duração prolongada e sem os exames regulares para ajuste de dose (GARLAND et al., 2007). Para Choukroun et al. 2014, além da vitamina D, é importante também considerar a presença de dislipidemia. Esta é responsável por um metabolismo mais lento ou menor de osseointegração. Assim sendo, deve haver a solicitação de exames para avaliar a vitamina D e colesterol, em pacientes hipertensos, diabéticos e alérgicos, sempre em casos de implantes de difícil colocação, ou de enxertos ósseos.

Sob outro ponto de vista, a vitamina D desempenha também papel na manutenção da imunidade oral e da integridade do periodonto. Há associação entre o nível sérico de vitamina D e a incidência e gravidade da periodontite crônica. Devido às propriedades imunomoduladoras, antiinflamatórias e antibacterianas de sinalização, um nível sérico suficiente de vitamina D é necessário para a manutenção da saúde periodontal. Em casos de periodontite crônica, a suplementação de vitamina D está associada à redução da gravidade da periodontite, justificada pela atuação nesta via (KHAMMISSA et al., 2018). Em relação à resposta bacteriana, os receptores da vitamina D têm um papel fundamental na sinalização (1,25 OH 2D/VDR) em queratinócitos, monócitos e macrófagos ativados do periodonto, induzindo a produção de agentes antibacterianos como catelicina e β -defensina, gerando uma redução da carga bacteriana, de forma que, com adequada suplementação de vitamina D poderá aumentar significativamente a eficácia da resposta antimicrobiana contra bactérias periodontopáticas locais (SCHULZE-SPÄTE et al. 2015), como também, os sinalizadores (1,25 OH 2D/VDR) podem desregular as vias de cicloxigenases 2 (cox-2) e as prostaglandinas (responsáveis pela sensibilidade, febre, vasodilatação, dor, inibição da segregação plaquetária, entre outros) e inibir a produção de metaloproteinase da matriz (processos fisiopatológicos da cavidade bucal), obtendo assim, uma redução da resposta

inflamatória induzida por bactérias da doença periodontal (AMANO, KOMIYAMA, MAKISHIMA, 2009).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vitamina D é um importante nutriente responsável pelo metabolismo ósseo e desempenha um papel importante no processo de osseointegração e na estabilidade de implantes dentários. Auxilia a proliferação de osteoblastos e diminui a osteoclastogênese, tornando a fixação do implantes eficaz.

A avaliação da dosagem de Vitamina D deve ser solicitada pelo Cirurgião-Dentista previamente à realização de procedimentos de implantes dentários, a fim de que uma deficiência prejudique a terapêutica.

THE INFLUENCE OF VITAMIN D ON OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS - LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Vitamin D is a steroid hormone synthesized endogenously in the skin, from exposure to sunlight. It can also be obtained by eating food or supplements, giving vitamin D a unique character among other vitamins. Among its various roles, it participates in the bone matrix deposition process, and in the absorption of calcium and phosphorus, acting directly on osteoblasts, regulating gene expression and interfering with bone remodeling through simultaneous action with osteocalcin. It is estimated that around one billion people worldwide have insufficient or deficient vitamin D levels, and this high prevalence is seen as a public health problem. In addition to systemic impacts, hypovitaminosis D can compromise the success of dental implants. However, so far, only a few studies have investigated the possible association between factors. That said, the aim of the present study is to conduct a literature review on the influence of vitamin D on the osseointegration of dental implants, so that the knowledge acquired on the subject can assist dental surgeons in their clinical procedures. In conclusion, vitamin D is an important nutrient responsible for bone metabolism and plays an

important role in the osseointegration process and in the stability of dental implants. It helps the proliferation of osteoblasts and decreases osteoclastogenesis, making implant fixation effective.

KEYWORDS: Vitamin D. Osseointegration. Dental implantation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akhavan A, Noroozi Z, Shafiei AA, Haghghat A, Jahanshahi GR, Mousavi SB. The effect of vitamin D supplementation on bone formation around titanium implants in diabetic rats. **Dental Research Journal**, 9(5):582, 2012.

Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of session IV. In: Lang N.P, Karring, T (eds.). Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology. London: **Quintessence Publishing**, 365-369, 1994.

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. **Clinical oral implants research**, 19(8), 786-795, 2008.

Amano Y, Komiyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. **Journal of oral science**, 51(1):11-20, 2009.

Baloul SS. Osteoclastogenesis and osteogenesis during tooth movement. **Tooth Movement**, 18:75-79, 2016.

Bellan M, Pirisi M, Sainaghi PP. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireóideo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 55(3):256-263, 2015.

Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR editors. **Williams Textbook of Endocrinology**, 11 ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.

Bryce G, Macbeth N. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. **Journal of the Royal Naval Medical Service**, 100(3):328, 2014.

Burwell RG. The fate of bone graft. In: **Recent advances in orthopaedics**, Baltimore, 1969.

Caccamo D, Ricca S, Currò M, Ientile R. Health risks of hypovitaminosis D: a review of new molecular insights. **International journal of molecular sciences**, 19(3):892, 2018.

Castro LCGD. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 55(8):566-575, 2011.

Choukroun J, Khoury G, Khoury F, Russe P, Testori T, Komiyama Y, Sammartino G, Palacci P, Tunalı M, Choukroun E. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D. **Journal of Oral Implantology**, 40(1):110-114, 2014.

Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. **The American journal of clinical nutrition**, 80(1):108-113, 2004. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, Newmark H, Holick MF, Garland FC. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, 103(3-5):708-711, 2007.

Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Armamento-Villareal R, Hauser J, Cohen S, Civitelli R. Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass. **Journal of periodontology**, 75(6):811-816, 2004.

Insua A, Monje A, Wang HL, Miron RJ. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. **Journal of biomedical materials research Part A**, 105(7):2075-2089, 2017.

Jimenez M, Giovannucci E, Kaye EK, Joshipura KJ, Dietrich T. Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis. **Public health nutrition**, 17(4), 844-852, 2014.

Kelly J, Lin A, Wang CJ, Park S, Nishimura I. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. **Journal of Prosthodontics: Implant, Esthetic and Reconstructive Dentistry**, 18(6), 473-478, 2009.

Khammissa RAG, Ballyram R, Jadwat Y, Fourie J, Lemmer J, Feller L. Vitamin D deficiency as it relates to oral immunity and chronic periodontitis. **International journal of dentistry**, 2018, 2018.

Lau BY, Johnston BD, Fritz PC, Ward WE. Dietary strategies to optimize wound healing after periodontal and dental implant surgery: an evidence-based review. **The open dentistry journal**, 7(36), 2013.

Li N, Wu HM, Hang F, Zhang YS, Li MJ. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25 (OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 50(11):1-6, 2017.

Listgarten MA. Intracellular collagen fibrils in the periodontal ligament of the mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit. **Journal of periodontal research**, 8(6):335-342, 1973.

Liu W, Zhang S, Zhao D, Zou H, Sun N, Liang X, Dard M, Lanske B, Yuan, Q. Vitamin D supplementation enhances the fixation of titanium implants in chronic kidney disease mice. **PloS one**, 9(4):e95689, 2014.

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. **Mediators of Inflammation**, 2016, 2016.

Mangano FG, Oskouei SG, 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. **Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects**, 12(3):174-182, 2018.

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**, 6(1):e15848, 2011.

Moheng P, Ferin J. Clinical and biological facts related to oral implant failure: A two-year follow-up study. **Implant Dent**, 14(3):281-288, 2005.

Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. **Molecular aspects of medicine**, 26(3), 203-219, 2005.

Munhoz Pereira T, Alvim-Pereira F, Kaiser Alvim-Pereira CC, Ignácio SA, Machado de Souza C, Trevilatto PC. A complete physical mapping of the vitamin D receptor gene for dental implant loss: A pilot study. **Clinical Oral Implants Research**, 30(12):1165-1178, 2019.

Naito Y, Jimbo R, Bryington MS, Vandeweghe S, Chrcanovic BR, Tovar N, Ichikawa, T, Coelho PG, Wennerberg, A. The influence of 1 α . 25-dihydroxyvitamin D3 coating on implant osseointegration in the rabbit tibia. **Journal of Oral & Maxillofacial Research**, 5(3), 2014.

Nastri L, Moretti A, Migliaccio S, Paoletta M, Annunziata M, Liguori S, Toro G, Bianco M, Cecoro G, Guida L, Iolascon, G. (2020). Do Dietary Supplements and Nutraceuticals Have Effects on Dental Implant Osseointegration? A Scoping Review. **Nutrients**, 12(1), 268, 2020.

Posa F, Di Benedetto A, Colaianni G, Cavalcanti-Adam EA, Brunetti G, Porro C, Trotta T, Grano M, Mori, G. Vitamin D effects on osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells from dental tissues. **Stem Cells International**. 2016, 2016.

Salvi EG, Persson GR, Heitz LJ. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: clinical and radiographic outcomes. **Clin Oral Impl Res**. 18(3): 281-285, 2007.

Schulze-Späte U, Turner R, Wang Y, Chao R, Schulze PC, Phipps K, Orwoll E, Dam TT. Relationship of bone metabolism biomarkers and periodontal disease: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 100(6):2425-2433, 2015.

Sun, J. Dietary vitamin D, vitamin D receptor, and microbiome. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, 21(6):471, 2018.

Taddei SRA, Moura AP, Andrade Jr I, Garlet GP, Garlet TP, Teixeira MM, da Silva TA. Experimental model of tooth movement in mice: a standardized protocol for studying bone remodeling under compression and tensile strains. **Journal of biomechanics**, 45(16):2729-2735, 2012.

Tat SK, Lajeunesse D, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, 24(1):51-70, 2010.

Toltusnov L. Dental implant success-failure analysis: a concept of implant vulnerability. **Implant Dent**, 15(4):341-346, 2006.

Urrutia-Pereira M, Solé D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. **Revista Paulista de Pediatria**, 33(1), 104-113, 2015.

Vesala AM, Dontas I. The role of vitamin D in dental implants osseointegration. **Journal of Research and Practice on the Musculoskeletal System**, 4(1):1-7, 2020.

Zhou C, Li Y, Wang X, Shui X, Hu J. 1, 25Dihydroxy vitamin D3 improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, 114(5):S174-S178, 2012.

Wagner F, Schuder K, Hof M, Heuberger S, Seemann R, Dvorak G. Does osteoporosis influence the marginal peri-implant bone level in female patients? A cross-sectional study in a matched collective. **Clinical implant dentistry and related research**, 19(4):616-623, 2017.

Wu YY, Yu T, Yang XY, Li F, Ma L, Yang Y, Liu X, Wang Y, Gong P. Vitamin D3 and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. **Bone**, 52(1):1-8, 2013.