



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NA OSTEOINTEGRAÇÃO DE  
IMPLANTES**

Trabalho submetido por  
**Mafalda Sofia Barbosa Jacinto**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**setembro de 2021**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NA OSTEOINTEGRAÇÃO DE  
IMPLANTES**

Trabalho submetido por  
**Mafalda Sofia Barbosa Jacinto**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Paulo Rogério Figueiredo Maia**

**setembro de 2021**



**Dedicatória**

*To my beloved parents*

***“Wherever you go, go with all your heart”***

*Confucius*



## AGRADECIMENTOS

Antes de mais, quero agradecer ao Prof. Doutor Paulo Maia, que sempre me ajudou em todo este caminho, disponibilizando-se desde o primeiro dia, como também me apoiou nas alturas de maior necessidade. Levo como exemplo indubitável de todo o profissionalismo, rigor, experiência e conhecimento científico, pelos quais me espero guiar daqui em diante.

Ao Mestre João Oliveira – um exemplo de determinação e motivação, por quem tenho uma enorme admiração – quero dar o meu especial agradecimento. Apoiaste-me em todas as alturas e estiveste sempre ao meu lado. Obrigada por todos os conselhos amigos e por toda a orientação imprescindível ao longo deste último ano.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, onde passei estes últimos 5 anos, e que se tornou a minha segunda casa. Local que me ajudou a desenvolver e consolidar a minha vocação na área da saúde, onde cresci e aprendi muito. Tenho um profundo orgulho e carinho de ter pertencido a esta grande família. Agradeço ainda a todos os professores, funcionários e colegas que contribuíram para a minha formação.

À minha querida amiga e colega de box, Ana Margarida Carvalho, agradeço do fundo do coração por todos os momentos passados juntas. Apoiaste-me desde o primeiro dia e ensinaste-me a evoluir e a acreditar em mim. Uma amizade muito especial que levo comigo para a vida.

À minha querida amiga Jessica Guia, ajudaste-me sempre que precisei, ouviste-me e apoiaste-me quando mais duvidei de mim mesma. Obrigada por todo o carinho e amizade. Obrigada por me ensinares a viver um dia de cada vez. Sabes tudo aquilo que significas para mim.

À minha irmã – Marta – que é o meu maior exemplo de força e determinação. Contigo aprendi a não desistir dos meus sonhos e a procurar evoluir e ser sempre melhor. És a minha maior admiração. Obrigada por me dares sempre a mão e por estares sempre ao meu lado em todos os momentos. Fazes parte de mim.

Aos meus pais, por toda a força, apoio e amor que me deram não só ao longo desta jornada, mas que sempre me deram em toda a minha vida. Com vocês aprendi a honrar as minhas escolhas e a crescer sempre no caminho que o meu coração escolheu. Obrigada pelo voto de confiança. Sem vocês nada disto seria possível, são os meus pilares; e a toda a minha família – aos meus avós, à minha tia e à minha prima Rita – que sempre me acompanharam. Agradeço todo o amor incondicional.





## RESUMO

A reabilitação com implantes dentários é, hoje em dia, a reabilitação de eleição para restaurar a estética e função do paciente. O principal objetivo desta reabilitação é estabelecer a osteointegração de forma a obter um implante estável a longo prazo.

A osteointegração diz-se alcançada quando não existe nenhum movimento entre o implante e o osso circundante, com o qual está em contacto direto. A definição de osteointegração, é então dada pela formação de uma interface direta entre o osso e o implante, tornando-se um fator crucial para que se consiga adquirir o sucesso de um implante dentário.

O sucesso da osteointegração é dependente de diversos fatores, nomeadamente: fatores cirúrgicos e protésicos, fatores relacionados com o implante e fatores relacionados com o paciente. Embora os implantes dentários se tenham demonstrado clinicamente estáveis e confiáveis, a um longo prazo, foram descritas falhas num estadio inicial desta reabilitação. Foi demonstrado que existem vários micronutrientes que influenciam o metabolismo ósseo, tais como: o cálcio, fluoretos, magnésio, potássio, zinco, vitamina B6 e a vitamina D. Todos estes micronutrientes influenciam o metabolismo ósseo de uma forma positiva, ajudando a reduzir o risco de fraturas. Um dos fatores que influenciam a osteointegração e que está intimamente ligada ao paciente, pode ser o défice de vitamina D.

A vitamina D é uma hormona que atua no metabolismo ósseo através da estimulação da atividade dos osteoclastos e aumentando a produção das proteínas extracelulares da matriz, através dos osteoblastos. Dado que a osteointegração depende do metabolismo ósseo, baixos níveis de vitamina D no sangue podem vir a afetar de forma negativa a formação óssea que vai surgir ao redor dos implantes dentários.

Esta monografia tem como objetivo analisar a possível influência da vitamina D na formação da osteointegração de implantes dentários e a sua aplicação clínica.

Palavras-chave: Osteointegração; Implantes; Vitamina D; Medicina Dentária.



## ABSTRACT

Rehabilitation with dental implants is, nowadays, the rehabilitation of choice to restore the patient's esthetics and function. The main objective of this rehabilitation is to establish osseointegration to obtain a stable implant in the long term.

Osseointegration is said to be achieved when there is no movement between the implant and the surrounding bone, with which it is in direct contact. The definition of osseointegration is then given by the formation of a direct interface between the bone and the implant, making it a crucial factor in achieving the success of a dental implant.

The success of osseointegration depends on several factors, namely: surgical and prosthetic factors, factors related to the implant and factors related to the patient. Although dental implants have been shown to be clinically stable and reliable in the long term, failures have been described at an early stage of this rehabilitation. It has been shown that there are several micronutrients that influence bone metabolism, such as: calcium, fluorides, magnesium, potassium, zinc, vitamin B6 and vitamin D. All these micronutrients influence bone metabolism in a positive way, helping to reduce risk of fractures. One of the factors influencing osseointegration, which is closely linked to the patient, may be vitamin D deficiency.

Vitamin D is a hormone that acts on bone metabolism by stimulating the activity of osteoclasts and increasing the production of extracellular matrix proteins through osteoblasts. Since osteointegration depends on bone metabolism, low levels of vitamin D in the blood can negatively affect the bone formation that will develop around dental implants.

This monograph aims to analyze the possible influence of vitamin D in the formation of osseointegration of dental implants and its clinical application.

Keywords: Osteointegration; Implants; D vitamin; Dentists.



## ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO .....	11
II. DESENVOLVIMENTO.....	15
1. VITAMINA D.....	15
1.1 Fontes de vitamina D .....	15
1.2 Metabolismo da Vitamina D .....	17
1.3 Défice de Vitamina D.....	19
1.4 Toxicidade e hipersensibilidade da Vitamina D .....	21
1.5 Determinação dos níveis de Vitamina D.....	24
2. O QUE É O TECIDO ÓSSEO .....	26
2.1. Composição do tecido ósseo .....	27
2.2. Elementos celulares do tecido ósseo .....	29
2.3. Células da linha osteoblástica .....	29
2.4. Osteoblastos .....	29
2.5. Osteócitos .....	31
2.6 Células da linha osteoclástica.....	33
2.6.1. Osteoclastos.....	33
2.6.2. Osteoclastogénese .....	34
2.7. Composição bioquímica e molecular da matriz óssea .....	37
2.8. Remodelação óssea .....	40
2.9. Regulação da remodelação óssea .....	43
2.10. Formação do esqueleto ósseo.....	45
2.11. Mineralização de dentes e osso .....	46
3. OSTEointegração.....	47
3.1. Fase exsudativa .....	48
3.2. Fase inflamatória.....	48
3.3. Fase proliferativa.....	48
3.4. Fase de remodelação .....	49
4. IMPLANTOLOGIA .....	50
4.1. Introdução à Implantologia .....	50
4.2. História da Implantologia.....	52
4.3. Importância da qualidade óssea.....	53
4.4. Fatores de insucesso nos implantes dentários .....	59

4.5. Ação da vitamina D no mecanismo ósseo.....	62
4.6. Como é que a vitamina D atua no metabolismo ósseo.....	65
III. CONCLUSÃO .....	71
IV. BIBLIOGRAFIA .....	73

## ÍNDICE FIGURAS

Figura 1 – Esquema representativo do metabolismo da vitamina D.....	18
Figura 2 – Estrutura do tecido ósseo.....	27
Figura 3 – Osso esponjoso e Osso Compacto.....	28
Figura 4 – Corte histológico do tecido do osso compacto.....	28
Figura 5 – Imagem histológica representativa de osteoblastos (Ob), localizados na periferia de uma trabécula óssea em formação.....	31
Figura 6 – Esquema representativo da distribuição e localização na matriz óssea das células da linha osteoblástica.....	32
Figura 7 – Esquema do osteoclasto em atividade de reabsorção.....	34
Figura 8 – Esquema representativo do sistema RANKL/RANKL/OPG.....	36
Figura 9 – Esquema representativo da remodelação óssea.....	41
Figura 10 – Representação esquemática das principais vias de sinalização na regulação da remodelação óssea efetuada pelos pré-osteoblastos.....	43
Figura 11 – Representação da remineralização e desmineralização dentária.....	47
Figura 12 – Dente normal (a) e um implante dentário (b).....	50
Figura 13 – Esquema representativo das características do osso que influenciam a resistência à fratura.....	53
Figura 14 – Classificação de Lekholm e Zarb da quantidade óssea alveolar.....	55

Figura 15 – Taxas de sucesso do implante em relação à qualidade óssea.....	55
Figura 16 – Classificação de Lekholm e Zarb.....	56
Figura 17 – Classificação de Misch.....	57
Figura 18 – Diagrama dos locais da mandíbula com diferentes densidades ósseas segundo a classificação de Misch.....	58
Figura 19 – Peri-implantite.....	61
Figura 20 – Demonstração do metabolismo da vitamian D.....	66
Figura 21 – Ilustração do papel fisiológico da PTH e manutenção dos níveis de cálcio.....	67

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Porções de vitamina D2 e D3 nas diferentes fontes.....	16
Tabela 2 – Fatores associados ao déficit de vitamina D.....	20
Tabela 3 – Condições clínicas necessárias para o doseamento de 25(OH)D.....	25
Tabela 4 – Efeitos das citocinas e hormonas na remodelação óssea através da secreção de RANKL e OPG.....	45
Tabela 5 – Localizações comuns e sensação táctil, aquando da perfuração do osso com a broca dos 4 tipos de osso, de acordo com Misch.....	57
Tabela 6 – Falhas dos implantes dentários.....	60
Tabela 7 – Fatores de risco associados ao déficit de vitamina D.....	68



## **I. INTRODUÇÃO**

As vitaminas são micronutrientes de extrema importância dado que são fundamentais para a manutenção normal da vida e estas não são produzidas pelo organismo. As vitaminas são obtidas através da alimentação e podem ser divididas em 2 grupos distintos: as vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e as hidrossolúveis (do complexo B e vitamina C) (Bezerra, Santiago e Araújo, 2018).

A vitamina D, uma vitamina lipossolúvel, é uma hormona que tem um papel essencial no crescimento ósseo (Maia, 2019). Esta diminui os efeitos da inflamação e intensifica as reações naturais imunes do indivíduo (Choukroun et al., 2014).

Esta hormona atua em vários níveis do nosso corpo: a nível ósseo gere a atividade dos osteoclastos e dos osteoblastos; a nível do intestino aumenta a absorção do cálcio (Maia, 2019); a nível dos tecidos regula a homeostase do cálcio e do fósforo (Mangano, Mortellaro, Mangano, Mangano, 2016); e impede tanto a síntese como a secreção da hormona paratiroideia (Maia, 2019).

É também conhecido que a vitamina D tem um papel muito importante no sistema cardiovascular, no sistema imunológico e no sistema respiratório (Mangano et al., 2016).

A vitamina D é composta por uma forma inativa, que se denomina de colecalciferol ou vitamina D<sub>3</sub>, que é produzida na pele através da exposição solar. Esta forma inativa é posteriormente transformada em forma ativa, conhecida como calcitriol ou 1,25-diidroxivitamina D<sub>3</sub>, através da dupla hidroxilação que ocorre no fígado e nos rins (Mangano et al., 2016).

Os níveis da vitamina D são determinados pela medição dos nível sérico de 25-hidroxivitamina D, que é o indicador funcional do “status da vitamina D” (Bjelakovic et al., 2014).

Nos dias de hoje, a vitamina D é considerada deficiente quando os níveis séricos de 25 (OH) são <10ng/mL, insuficientes quando os níveis séricos estão entre os 10-30 ng/mL e ótimos quando os níveis séricos estão >30 ng/mL (Mangano, Oskouci, Paz, Mangano, Mangano, 2018).

Relativamente à implantologia, esta depende de uma boa regeneração óssea para assegurar uma correta osteointegração, que poderá vir a ser influenciada pela vitamina D (Maia, 2019).

A implantologia é destacada como o método mais moderno da reabilitação oral fixa, para pacientes que são totalmente ou parcialmente edêntulos. Para além de ser o método mais moderno, é também premiado por ser mais conservador, quando comparado com outros tipos de reabilitação, sem existir desgaste dos dentes adjacentes (Pinto, 2002).

O objetivo principal da implantologia dentária é obter implantes osteointegrados estáveis a longo prazo. Embora a durabilidade dos implantes se tenha revelado clinicamente fiável, existem diversos fatores que prejudicam o sucesso dos mesmos em estágios iniciais da osteointegração (Mangano et al., 2018).

A osteointegração foi originalmente definida como uma conexão direta, a nível estrutural e funcional, que ocorre entre o osso vivo e a superfície do implante. Hoje, define-se um implante como osteointegrado, quando não existe qualquer movimento relativo entre o implante e o osso, com o qual está em contacto direto (Guglielmotti, Olmedo, Cabrini, 2019).

A osteointegração depende de diversos fatores como: fatores cirúrgicos e protéticos, como por exemplo a técnica cirúrgica aplicada, a experiência do médico a realizar a cirurgia, e a qualidade do material; fatores que estão relacionados com o implante em questão, como o material e o design; e ainda fatores relacionados com o paciente, como a quantidade e qualidade óssea (Mangano et al., 2018).

Um dos fatores que poderá contribuir para um aumento da taxa de insucesso na osteointegração é a deficiência de vitamina D, visto que esta tem uma influência direta

na fisiologia óssea afetando a formação do osso do indivíduo (Gomes Almeida Russo, 2017).

Até aos dias atuais, poucos são os estudos publicados onde se avaliaram a influência dos níveis séricos da vitamina D na osteointegração de implantes dentários. Apesar da maioria desses estudos ter demonstrado que a administração da vitamina D pode melhorar a cicatrização do tecido ósseo, ainda não é claro que a administração de suplementos desta mesma vitamina possam originar uma melhor osteointegração (Mangano et al., 2016). Por outro lado, na investigação realizada por Fu e colaboradores, concluíram que a vitamina D apresenta efeitos benéficos e melhorias na consolidação de fraturas ósseas (Fretwurst, Grunert, Woelber, Nelson, Semper-Hogg, 2016).

Fretwurst, Grunert, Woelber, Nelson e Semper-Hogg, (2016) sugerem que o déficit de vitamina D provavelmente não é o único factor que influencia a falha precoce dos implantes, pois a alta prevalência da insuficiência desta vitamina na população europeia levaria a taxas de insucesso consideravelmente maiores. No entanto, considera que é plausível um efeito sinérgico da vitamina D com outros condicionantes (Fretwurst et al., 2016).

Para superar a falha de informação relativamente a este tema, teriam de ser realizados mais estudos para se confirmar uma potencial relação entre o déficit de vitamina D e a falha precoce de implantes dentários (Fretwurst et al., 2016).

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo sistematizar a atualidade das informações científicas relativamente ao papel da vitamina D na osteointegração, de modo a podermos concluir como abordar este tema da melhor forma na nossa prática clínica.



## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Vitamina D

A vitamina D é uma hormona lipossolúvel, que é conseguida através da alimentação e da síntese cutânea aquando da exposição solar (Santos, Fernandes, Garcia, 2015).

A vitamina D é apresentada sob duas formas: exógena (vitamina D2 ou ergocalciferol) e endógena (vitamina D3 ou colecalciferol). A vitamina na forma D2 é habitualmente encontrada nas plantas e produzida pela ação da radiação UV no esteroide vegetal (ergosterol), que está presente nos alimentos. Enquanto que a vitamina na forma D3 é metabolizada na pele por consequência do metabolismo do 7-dehidrocolesterol sob influência da radiação UV-B (Santos et al., 2015a)

#### 1.1 Fontes de vitamina D

A necessidade diária de vitamina D para uma pessoa entre os 1-70 anos expressa-se por 600 UI/dia e acima dos 70 anos de 800 UI/dia. Os idosos produzem cerca de menos 75% de vitamina D do que os jovens adultos (Kennel, Drake, Hurley, 2010). Estes níveis da vitamina D são dependentes de vários fatores como: exposição solar, obesidade, atividade física, pigmentação da pele, medicação e estado nutricional. A população de raça negra, por apresentar uma elevada quantidade de melanina na pele, necessita de 3 a 5 vezes mais exposição solar em comparação com a população caucasiana (Lichtenstein et al., 2013).

As fontes naturais de vitamina D são muito escassas. Para a maior parte dos indivíduos, a principal e maior fonte de vitamina D é a exposição à luz solar, normalmente entre 1000h e 1500h (Holick et al., 2011). No entanto, existem algumas variáveis que influenciam a quantidade de UVB da luz solar como: a hora do dia, a estação em que se encontra, a latitude, a altitude, roupas e o uso de protetor solar (Kennel et al., 2010).

A vitamina D que é produzida na pele pode durar pelo menos duas vezes mais tempo no sangue em comparação com a vitamina D ingerida. Outros fatores que ainda

reduzem a produção de vitamina D3 através da pele são, por exemplo, o aumento da pigmentação natural da pele e o seu envelhecimento (Holick et al., 2011).

O uso de protetor solar com FPC (fator de proteção cutâneo) de 30, reduz a produção de vitamina D em mais de cerca de 95% (Lichtenstein et al., 2013).

Em relação aos alimentos, são poucos aqueles que contêm vitamina D (Holick & Chen, 2008). A vitamina D2 é adquirida através da ingestão de certos vegetais que contenham ergosterol na sua composição e a vitamina D3, que é produzida a nível cutâneo pela ação dos raios UVB, também está presente em alguns alimentos como é o caso do salmão e da sardinha (Kennel et al., 2010; Lichtenstein et al., 2013) (Tabela 1).

Fonte	Forma	Unidades Internacionais (UI)
Salmão fresco selvagem	D3	300-1000/ 100 g de vitamina D3
Salmão criado em cativeiro	D3, D2	100–250 UI/100 mL de vitamina D3, D2
Salmão, sardinha, cavala e atum em lata	D3	230-300/ 100 g de vitamina D3
Cogumelos	D2	100 UI/100 mL de vitamina D2
Gema de ovo	D3, D2	20 UI/unidade de vitamina (D3, D2)
Lacticínios	D2	40-100/ 200 g de vitamina D3
Radiação UV	D3, D2	10 000-20 000 (15-20 min de exposição solar)

Tabela 1 – Porções de vitamina D2 e D3 nas diferentes fontes (Adaptado de Lichtenstein et al., 2013; Holick & Chen, 2008)

## **1.2 Metabolismo da Vitamina D**

A maior fonte de vitamina D está na epiderme (Lichtenstein et al., 2013). A vitamina D3 (colecalfiferol) é conseguida através da dieta (a partir de alimentos como o peixe) ou através da reação que é mediada pelos raios ultravioleta B (UVB) produzida na pele (Christakos, Ajibade, Dhawan, Fechner, Mady, 2012). Esta reação não é enzimática, mas sim fotolítica, e tem como objetivo converter o 7-diidrocolesterol em pré-vitamina D3. A pré-vitamina D3 sofre uma reação não enzimática, que por sua vez produz uma isomerização térmica na pele. Após ser criada esta reação na pele, a vitamina D3 entra na corrente sanguínea através da proteína de ligação da vitamina D (DBP, proteína de ligação específica) e chega ao fígado, onde as enzimas da família P450 convertem a vitamina D3 em 25-hidroxivitamina-D3 ou 25(OH)D3 (calcidiol). A 25(OH)D3 liga-se às proteínas séricas e permanece como o metabólito mais estável da vitamina D, sendo a sua dosagem o teste mais recomendado para avaliar os níveis séricos desta vitamina, que estão presentes no nosso corpo (Christakos et al., 2012; Lichtenstein et al., 2013).

A 25(OH)D3 através da enzima mitocondrial CYP27B1-hidroxilase, presente nas células epiteliais dos túbulos proximais renais, é transformada em 1,25-diidroxitamina D ou 1,25(2OH)D3 (calcitriol). A 1,25(2OH)D3 vai ligar-se aos recetores teciduais de elevada afinidade, modulando assim a expressão genética e suas ações consequentes. A sua síntese é ativada pela hormona paratiroideia (PTH) e é inibida pelo fator de crescimento fibroblasto 23 (FGF23). Logo, uma diminuição da 25(OH)D3 vai estimular a produção da PTH (Lichtenstein et al., 2013).

A nível do intestino, a função da vitamina D é estimular a absorção do cálcio e do fósforo. Sem a presença desta, apenas é absorvido da dieta 10-15% do cálcio e 60% do fósforo. Na presença de uma quantidade suficiente de vitamina D, a absorção do cálcio aumenta em 30-40% e do fósforo aumenta em 80% (Christakos et al., 2012)

A 1,25(2OH)D3 liga-se a recetores que são específicos dos osteoblastos, estimulando assim a expressão RANK-ligante. Esta expressão RANKL por sua vez interage com o recetor que ativa o fator nuclear kappa-beta, que estimula a transformação dos monócitos imaturos em osteoclastos maduros. Os osteoclastos

maduros são os responsáveis por libertarem o cálcio (Lichtenstein et al., 2013) (Figura 1).

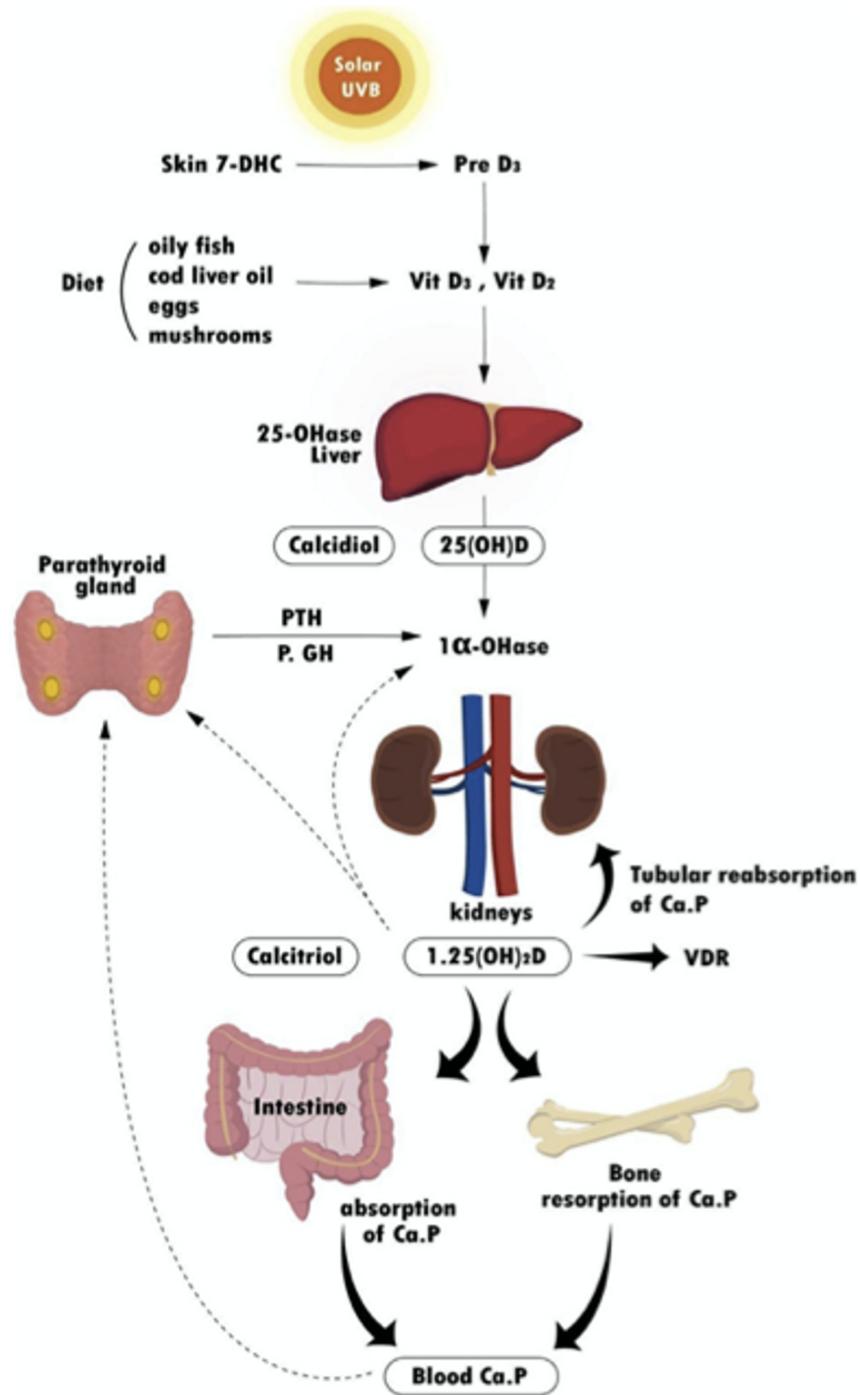


Figura 1 – Esquema representativo do metabolismo da vitamina D (Chang & Lee, 2019).

### 1.3 Déficit de Vitamina D

O déficit da vitamina D é definido através dos níveis de 25(OH)D, quando este é inferior a 20ng/ml (Holick et al., 2011; Holick & Chen, 2008; Rocha et al., 2017). Hoje em dia, o déficit da vitamina D é um problema que afeta cerca de mil milhões de pessoas no mundo, sendo estimado que entre 20% a 100% da população idosa da Europa, Canadá e EUA apresentam um déficit de vitamina D (Holick et al., 2011).

Existe, em vários países, um déficit de certos micronutrientes como o cálcio e a vitamina D, independentemente do estado nutricional. Alguns estudos têm revelado que existe uma associação entre o consumo de cálcio e os níveis de vitamina D e as doenças metabólicas nas crianças. A desmineralização óssea, nas crianças, pode levar a problemas graves de deformações ósseas como o raquitismo. Já na idade adulta, existem minerais suficientes que ajudam a prevenir essa deformação óssea, dado que essa deformação, designada de osteomalacia, que é provocada por níveis séricos de vitamina D insuficientes, normalmente não é detetada (Cunha et al., 2015; Holick et al., 2011).

A principal fonte de obtenção de vitamina D ocorre através da exposição à radiação solar UVB, via endógena, o que significa que tudo o que influencie a obtenção dessa exposição solar irá por sua vez influenciar a obtenção de níveis de vitamina D suficientes (Alves, Bastos, Leitão, Marques, 2014b) (Tabela 2). Os níveis de vitamina D podem ser também alterados por restrição a determinados alimentos, o que irá diminuir os valores de vitamina D2 e D3, ou por alguma modificação ao nível da biodisponibilidade, metabolização ou síntese de 25(OH)D ou de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Alves et al., 2014; Holick et al., 2011).

Diminuição da absorção cutânea	Tempo de exposição Latitude Hora do dia Uso de protetor solar Idade Tipo de pele Poluição Vestuário Danos na pele
Aumento do Metabolismo de 25(OH)D e 1,25(OH)2D	Fármacos (Antiepiléticos e Antiretrovirais) Doenças: Tuberculose, Sarcoidose
Diminuição da Biodisponibilidade	Síndrome da Malabsorção (Doença Inflamatória Intestinal, Doença Celíaca) Obesidade Alimentação
Diminuição da Síntese de 25(OH)D	Insuficiência Hepática Severa
Aumento da Perda de 25(OH)D	Síndrome Nefrótico
Diminuição da Síntese de 1,25(OH)2D	Doença Renal Crónica (Estadio 3 e 4)

Tabela 2 – Fatores associados ao déficit de vitamina D (Adaptado de Alves et al., 2013; Lichtenstein et al., 2013)

Existem diversos fatores que influenciam a penetração dos raios UVB na pele, como pessoas com um tom de pele mais escuro, fatores geográficos (latitude, altitude, estação do ano em que se encontra, hora do dia e condições meteorológicas) e o uso de protetor solar. Quanto maior for a pigmentação da pele, mais difícil será a absorção da radiação UVB, pois estes tipos de pele apresentam uma proteção intrínseca à luz solar (Holick et al., 2011; Lichtenstein et al., 2013).

No que toca ao uso do protetor solar, este é um assunto controverso onde surge um grande alerta. O uso do protetor leva a que haja uma diminuição da absorção da radiação solar, o que não permite obter os níveis de vitamina D necessários. Em contrapartida, existe também o grande risco de não se usar o protetor solar, podendo resultar no desenvolvimento de uma neoplasia cutânea. A aplicação de um protetor solar com um FPC de 30, diminui em mais de 90% a síntese de vitamina D cutânea, o que diminui a síntese de vitamina D3 (Holick et al., 2011).

A obesidade também está relacionada ao défice de vitamina D. Esta relação dá-se através de um processo inverso entre os níveis séricos de 25(OH)D e o índice de massa corporal (IMC) superior a 30kg/m<sup>2</sup>. Este processo inverso pode ser explicado devido a haver um aumento de volume de distribuição de vitamina D lipossolúvel, que se vai acumular nos reservatórios de gordura corporal, o que leva a que os níveis de 25(OH)D em circulação estejam diminuídos (Gilaberte et al., 2011; Holick et al., 2011; Santos et al., 2015b).

A nível da síndrome da malabsorção, as pessoas que sejam portadoras desta doença não conseguem absorver as vitaminas lipossolúveis, como é o caso da vitamina D. Em relação ao nível nefrótico, existe uma perda de 25(OH)D através da urina. No que toca a fármacos, existem alguns como os antiepiléticos, antirretrovirais e glucocorticoides que potenciam o catabolismo de 25(OH)D e 1,25(OH)<sub>2</sub>D, o que leva a uma deficiência de vitamina D (Holick & Chen, 2008).

#### **1.4 Toxicidade e hipersensibilidade da Vitamina D**

Hoje em dia, grande parte da população automedica-se com vitaminas e polivitamínicos, devido à fácil aquisição e falta de informação, resultando num consumo desequilibrado. O uso excessivo destes medicamentos podem por sua vez causar danos à saúde (Zou et al., 2020).

Os casos de toxicidade da vitamina D são geralmente casos que acontecem de forma iatrogénica, ou devido a uma overdose accidental. O valor de casos associados à intoxicação por vitamina D aumentou recentemente. A fácil obtenção de suplementos que contêm vitamina D, juntamente com a falta de instrução do público sobre qual a dosagem indicada, têm contribuído para um aumento dos casos de toxicidade. (Lim &

Thadhani, 2010). Esta hipervitaminose acontece devido ao excesso de suplementação com vitamina D, e não devido à exposição solar (Cannell, Hollis, Zasloff, Heaney, 2008).

A vitamina D, embora não apresente qualquer tipo de toxicidade quando administrada em doses apropriadas, pode ser tóxica. Uma ingestão de doses de vitamina D, na ordem dos 50000 UI, pode levar ao desenvolvimento de sintomas de toxicidade. Estes sintomas refletem-se em: náuseas, vômitos, dor de cabeça, irritabilidade, insuficiência renal, desidratação e poliúria. (Cannell et al., 2008; Wimalawansa, 2012)

Salienta-se que a hipervitaminose por vitamina D, pode acumular-se no tecido adiposo e desencadear efeitos tóxicos no organismo humano. O acumular da vitamina no tecido, leva a que ocorram manifestações como a calcinose, onde ocorre uma extensa mineralização dos tecidos moles e artérias, que por sua vez compromete o sistema cardiovascular (Zou et al., 2020).

Intoxicação por excesso de vitamina D não intencional foi também associada ao excesso de leite, açúcar de mesa e contaminação do óleo da cozinha, e não propriamente devido ao consumo de alimentos ou exposição solar ilimitada (Cannell et al., 2008).

Esta toxicidade também pode acontecer devido à produção excessiva da forma ativa da vitamina D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D (1,25-di-hidroxitamina D), em pacientes que são portadores de distúrbios granulomatosos como: sarcoidose, tuberculose, hanseníase, doenças fúngicas, necrose gordurosa subcutânea infantil, beriliose e polimiosite de células gigantes. Isto acontece devido à incorreta síntese extrarenal de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Lim & Thadhani, 2010)

A hipervitaminose D pode ocorrer, em casos raros, na hipercalcemia infantil idiopática, devido à perda por mutação do gene CYP24A1, que iria codificar a enzima metabolizadora de vitamina D 24-hidroxilase (Lim & Thadhani, 2010).

A toxicidade aguda é, normalmente, causada por doses de vitamina D acima de 10.000 UI/dia, originando concentrações séricas de 25(OH) D > 150ng/mL (Cannell et al., 2008).

Fisiopatologicamente, a intoxicação por vitamina D ocorre devido a um metabólito atingir o recetor RVD desta vitamina no núcleo das células alvo, causando por sua vez uma expressão genética exagerada (Lim & Thadhani, 2010).

A toxicidade que ocorre devido à ingestão desmedida de vitamina D, está relacionada às concentrações elevadas de 25(OH)D, e propriamente em relação à forma ativa da vitamina, isto porque apesar da concentração da 25-hidroxivitamina D ter valores elevados, após uma toma excessiva de vitamina D, o nível sérico do 1,25 (OH)<sub>2</sub> não sofre qualquer aumento significativo (Cannell et al., 2008; Wimalawansa, 2012).

No que toca à hipersensibilidade da vitamina D, que é frequentemente confundida com a toxicidade, ocorre quando os tecidos extra-renais produzem 1,25 (OH) 2D de forma descontrolada, causando hipercalcemia. Esta hipersensibilidade é diagnosticada através da medição dos níveis séricos de cálcio (elevado), 25(OH) D (normal ou baixo) e 1,25 (OH) 2D (elevado) (Cannell et al., 2008).

Relativamente à hipersensibilidade da vitamina D, o caso mais comum denomina-se de hiperparatiroidismo primário, que está associado à estimulação da reabsorção óssea e absorção intestinal de cálcio. Neste caso, a ingestão da vitamina D aumenta a hipercalcemia, através da ligação entre a ingestão de vitamina D e a produção de 1,25 (OH)<sub>2</sub> (Bell, 1998; Cannell et al., 2008; Wimalawansa, 2012).

A hipovitaminose pode estimular o aparecimento de patologias que podem provocar dores nos ossos e fraqueza muscular, aumentando assim o risco de quedas e também de fraturas ósseas (Premaor & Furlanetto, 2006).

A escassez de vitamina D leva a que haja uma diminuição da absorção intestinal do cálcio, gerando uma hipocalcemia. Esta hipocalcemia ocorre de forma breve, porque rapidamente há a formação de um hiperparatiroidismo compensatório que leva a um aumento da mobilização do cálcio ósseo, diminuição da depuração renal do cálcio e aumento da depuração de fosfato. Este hiperparatiroidismo leva, por sua vez, a um aumento do turnover ósseo e perda óssea (Marins et al., 2014).

### **1.5 Determinação dos níveis de Vitamina D**

A 1,25(OH)<sub>2</sub>D, forma ativa da vitamina D, não é capaz de fornecer uma informação fidedigna sobre os níveis séricos de vitamina D, dado que na presença de um déficit desta vitamina existe o aumento da hormona da paratiroide (PTH), o que vai aumentar a atividade renal da 1-alfa-hidroxilase promovendo a conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Alves et al., 2014).

O melhor parâmetro que avalia os níveis de vitamina D no organismo é o doseamento de calcifediol, também conhecido como calcidiol ou colecalciferol. O calcifediol é a forma de vitamina D mais abundante, apresentando um tempo de semivida de 2 a 3 semanas, sendo o melhor indicador para se conseguir monitorizar a vitamina D (Kennel et al., 2010).

A concentração plasmática de 25(OH)D, é dependente tanto da quantidade de vitamina D que chega ao fígado como do calcitriol produzido. Estes dois vão ser influenciados de forma direta pela quantidade de vitamina D que entra no organismo, quer por via endógena como por via exógena, pela percentagem de massa magra e massa gorda e pelo volume dos compartimentos extracelulares. Todos estes fatores podem influenciar a eficácia da captação e da conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)<sub>2</sub>D, a entrada de vitamina D no fígado e de 25(OH)D nos tecidos alvo. Isto quer dizer que, a interpretação dos valores de 25(OH)D tem de contabilizar a quantidade de tecido adiposo existente, as necessidades fisiológicas, o volume de plasma e os fatores como o envelhecimento, doenças hepáticas e/ou renal e uma nutrição pobre (Castro, 2011; Kennel et al., 2010).

Os valores de colecalciferol no sangue são regulados através dos níveis séricos de PTH, cálcio e fosfato, e estes não traduzem os valores de vitamina D, não sofrendo alterações. O doseamento dos seus valores, é bastante útil quando se trata de casos de doenças crónicas renais, doenças hereditárias que perdem o fosfato, osteomalacia congénita, raquitismo e doenças granulomatosas (Castro, 2011; Holick et al., 2011).

A nível do doseamento de 25(OH)D, este é referido como o ideal em grupos que apresentem um risco elevado de desenvolver uma deficiência na vitamina D, e também

nos quais se espere uma melhoria significativa destes níveis (Castro, 2011; Holick & Chen, 2008) (Tabela 3).

Condições Clínicas Necessárias para o Doseamento de 25(OH)D
Raquitismo
Osteoporose
Osteomalacia
Falência Renal
Doença Renal Crónica
Hiperparatiroidismo
Fármacos
Síndrome da Malabsorção
Mulheres Grávidas e a Amamentar
Obesidade
Adultos Obesos com História de Quedas
Tuberculose e Sarcoidose

Tabela 3 – Condições clínicas necessárias para o doseamento de 25(OH)D (Adaptado de Holick & Chen, 2008)

A medição do valor sérico de calcifediol, ou colecalciferol, indica uma avaliação exata da quantidade de vitamina D presente no organismo. Isto permite classificar se existe ou não necessidade de terapêutica, e se existir, qual a dose mais indicada (Holick et al., 2011; Kennel et al., 2010)

O marcador da vitamina D, também chamado de PTH, constitui um fator de risco para o aparecimento de osteoporose quando os seus valores estão elevados. A suplementação de vitamina D leva ao decréscimo da sua concentração (Kennel et al., 2010).

Em pacientes cujos sintomas se concentram na estrutura musculoesquelética, como por exemplo fraqueza, dor óssea e mialgias, deve ser realizado um rastreio de rotina na medida de perceber se existe algum caso de hipovitaminose D (Kennel et al., 2010).

## **2. O que é o tecido ósseo**

O tecido ósseo é caracterizado por uma forma altamente especializada de tecido conjuntivo. Este tecido é um tecido vivo complexo constituído por uma matriz extracelular, que possui uma característica singular: a capacidade de se mineralizar. Esta capacidade de mineralização confere ao tecido uma imensa dureza e resistência, o que lhe permite desempenhar funções essenciais de sustentação e proteção. A matriz colagénica fornece-lhe uma certa maleabilidade, o que lhe permite a possibilidade de extensão e flexão (Judas, Palma, Falacho, Figueiredo, 2002). Além das funções de suporte e proteção, o osso é uma importante fonte de iões inorgânicos, que participam ativamente na homeostase do cálcio no corpo (Fay, 1967) (Figura 2).

Este tecido ósseo apresenta funções básicas e essenciais como: função de suporte, proteção e locomoção. Está também sob o controlo de fatores sistémicos, como as hormonas, e locais como é o caso dos fatores de crescimento e citocinas (Carleto, Sérgio, Carlos, 2006).

Apesar do seu aspeto inerte, o osso é uma estrutura altamente dinâmica, que têm a capacidade de crescer, remodelar e manter-se ativo durante toda a vida do organismo. A constante reorganização do tecido ósseo é conseguida através de diversas células ósseas, que acarretam várias formas e funções, que vão constituir a série osteoblástica e a série osteoclástica. Séries estas que se encarregam da formação, reabsorção e reparação da microarquitetura óssea (Judas et al., 2002)

A matriz óssea é o maior reservatório de iões minerais no organismo, mais especificamente de iões de cálcio e fósforo. Esta matriz participa, de forma ativa, na manutenção dos níveis de cálcio no sangue e, por sua vez, em todos os fluídos tecidulares, sendo que esta é uma circunstância fundamental para ocorrer a preservação da vida (Judas et al., 2002).

Para que exista uma massa óssea constante e os osteoclastos e osteoblastos estejam, num ponto de vista funcional e de forma íntima relacionados no espaço e no tempo, é imprescindível que exista uma total orientação e integração dos acontecimentos celulares que caracterizam o processo de remodelação óssea, de maneira a que se mantenha um equilíbrio perfeito (Judas et al., 2002).

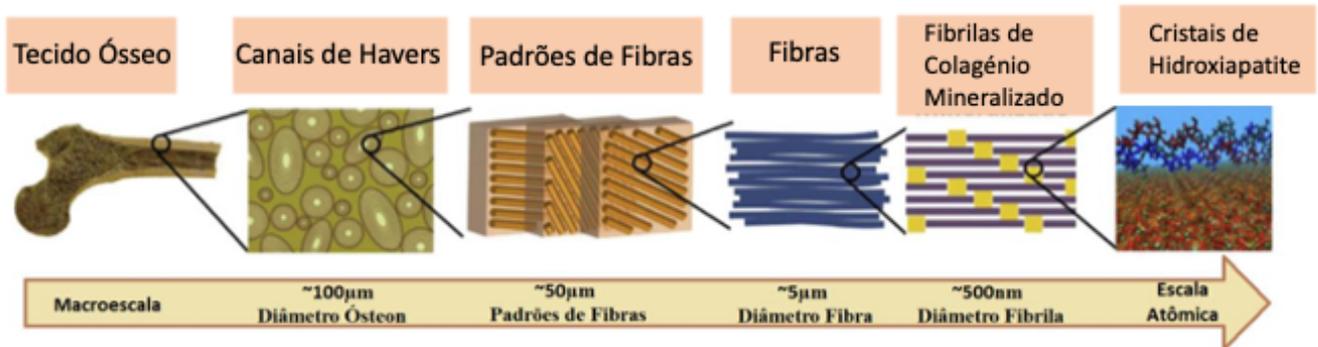


Figura 2 - Estrutura do tecido ósseo da maior (micro) para a menor (nano) escala, demonstrando os seus constituintes orgânicos e inorgânicos (Adaptado de Wang e Yeung, 2017)

### 2.1. Composição do tecido ósseo

A nível macroscópico o tecido ósseo maduro pode ser classificado como esponjoso ou trabecular e cortical ou compacto, com base na sua organização estrutural. Tanto o tecido ósseo cortical como o tecido ósseo esponjoso, apesar de terem diferenças estruturais e funcionais, têm os elementos constitutivos iguais aos das células e matriz óssea (Carleto et al., 2006).

O tecido ósseo esponjoso é constituído por trabéculas estreitas com 100 a 150 µm de espessura. Estas trabéculas são compostas por lamelas ósseas, que se dispõem de forma paralela entre si e que se organizam sob a forma de rede tridimensional, acompanhando as linhas de forças mecânicas, o que faz com que o osso esponjoso tenha uma boa resistência às cargas que são transmitidas pelas superfícies articulares (Judas et al., 2002) (Figura 3).

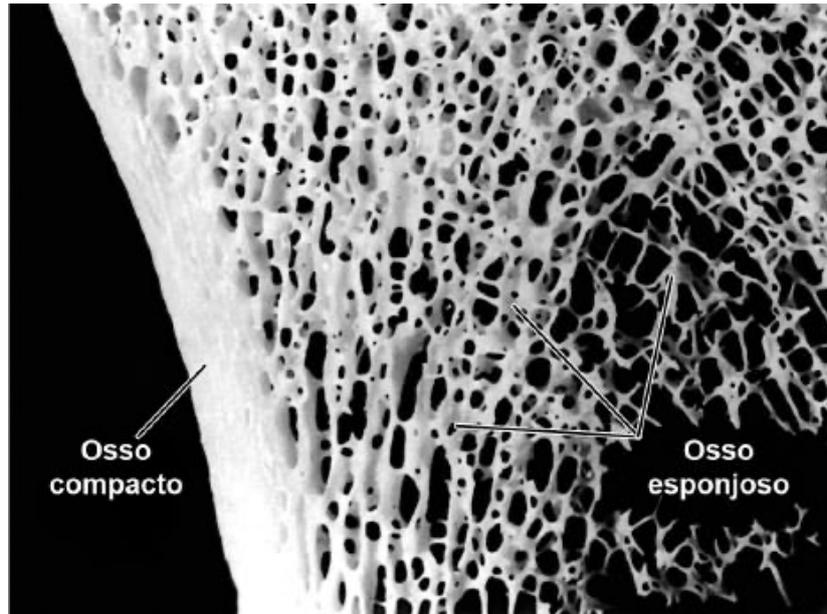


Figura 3 – Osso esponjoso e osso compacto (Montanari, 2016).

O tecido ósseo compacto ou cortical é constituído por colunas cilíndricas com cerca de 150 a 300  $\mu\text{m}$  de diâmetro, por osteónios ou sistema de Havers. Os osteónios são formados por lamelas ósseas que se dispõem à volta do canal central, denominado de canal de Havers. Este tecido ósseo cortical é então responsável por conferir funções de suporte e proteção (Carleto et al., 2006) (Figura 4).

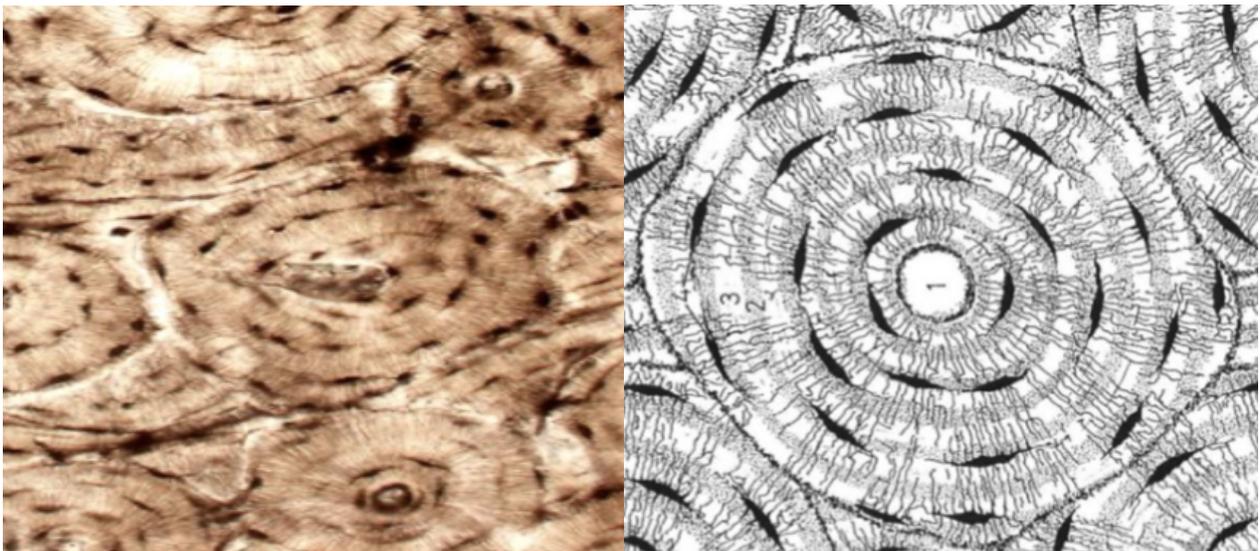


Figura 4 – Corte histológico do tecido do osso compacto. Pode-se observar a organização do sistema de Havers disposto em lamelas ósseas concêntricas (2 e 3) em torno do canal central (1) (Judas et al., 2002).

A nível microscópico, o tecido ósseo pode ser classificado como primário (imaturo) ou secundário (maduro). O tecido ósseo primário apresenta-se com uma disposição irregular, fibras de colagénio desorganizadas e com um menor número de cristais de hidroxiapatite. O tecido ósseo secundário apresenta fibras de colagénio organizadas em lamelas paralelas ou concêntricas em torno do canal de Havers, formando o osso compacto ou esponjoso (Carleto et al., 2006).

Habitualmente, existe a deposição de uma camada de matriz, sobre a superfície óssea, que se denomina de osteoide. Esta matriz é uma matriz não mineralizada e que contém uma imensa quantidade de fibras de colagénio tipo I, que são originadas pelos osteoblastos. O tecido ósseo é então composto por dois constituintes principais: as células e a matriz orgânica, sobre a qual se depositam os componentes inorgânicos (Carleto et al., 2006).

## **2.2. Elementos celulares do tecido ósseo**

Nos processos de formação, manutenção, reabsorção e remodelação óssea, no tecido ósseo, participam quatro tipos de células distintas, que provêm de duas linhagens. Uma das linhagens está relacionada com a formação e manutenção, onde participam os osteoblastos, os osteócitos e as células de revestimento ósseo. E a outra linhagem está relacionada com a reabsorção, onde participam os osteoclastos. Assim sendo, estas células podem ser divididas em duas séries distintas: a série das células da linha osteoblástica e a série das células da linha osteoclástica (Carleto et al., 2006).

## **2.3. Células da linha osteoblástica**

As células da linha osteoblástica são células que se originam a partir das células mesenquimatosas indiferenciadas e pluripotenciais. Estas células mesenquimatosas pluripotenciais, vão-se transformar em osteoblastos maduros através de um conjunto complexo de etapas de diferenciação e proliferação (Carleto et al., 2006).

## **2.4. Osteoblastos**

Os osteoblastos são células totalmente diferenciadas mononucleadas, e de origem mesenquimal. São altamente polarizadas e tornam-se maduras logo que atingem a superfície óssea. A sua forma é cuboide ou ligeiramente alongada e produzem uma

camada contínua sobre a superfície óssea que está a ser originada (osteóide). Entre estas células existe a formação de junções comunicantes (gap junctions), que são extremamente importantes na medida em que estabelecem a ligação e comunicação com as células adjacentes (Carleto et al., 2006).

Apresentam também inúmeros prolongamentos citoplasmáticos, que se projetam para a matriz óssea comunicando com os prolongamentos dos osteócitos. Esta característica possibilita que os osteoblastos, que se encontram ativos na superfície óssea, e os osteócitos, que se encontram na matriz calcificada, estabeleçam uma relação importante (Judas et al., 2002).

Os osteoblastos, responsáveis pela formação tanto da matriz óssea como pela sua mineralização, sintetizam diversas proteínas como é o caso do colagénio tipo I, das proteínas não colagénicas, osteocalcina, osteopontina e sialoproteína óssea, sendo que estas proteínas tem um papel crucial no processo de mineralização. Este processo realiza-se a partir da ligação do colagénio aos cristais de hidroxiapatite (Judas et al., 2002) (Figura 5).

Para além destas diversas proteínas, os osteoblastos também são responsáveis por sintetizar fatores de crescimento, que permanecem integrados na matriz óssea, e desempenham um papel decisivo tanto a nível da formação do tecido ósseo como a nível da diferenciação e atividade dos osteoclastos (Judas et al., 2002).

Estas células também funcionam como recetores e transmissores de sinais para a remodelação óssea. À exceção da calcitonina, aproximadamente todas as hormonas, inúmeros fatores de crescimento e citocinas que controlam a reabsorção do tecido ósseo, contêm recetores nos osteoblastos e não nos osteoclastos. Isto demonstra que são os osteoblastos que estimulam o processo de reabsorção óssea ao invés dos osteoclastos (Judas et al., 2002).

Os osteoblastos possuem então recetores para hormonas como a da tiróide, da paratiroide (PTH), estrogénios, glicocorticóides, insulina e vitamina D (1,25 dihidroxivitamina D3) (Judas et al., 2002).

Assim que os osteoblastos terminam o tempo de secreção ativa, estes vão achatar-se e transformar-se ou em células de revestimento ósseo ou em osteócitos, podendo posteriormente desaparecer do local de formação óssea, possivelmente através da apoptose (Judas et al., 2002).

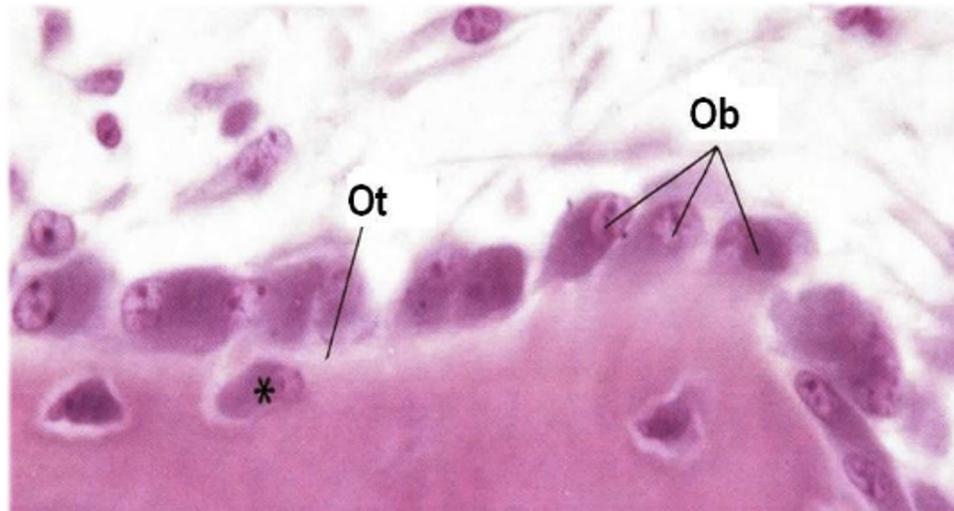


Figura 5 – Imagem histológica representativa dos osteoblastos (Ob), localizados na periferia de uma trabécula óssea em formação. Pode também observar-se a presença de osteóides (Ot) e de matriz mineralizada (Judas et al., 2002).

### 2.5. Osteócitos

Os osteócitos são células ramificadas que se encontram nas lacunas ósseas. Apresentam uma comunicação entre si e com as células da superfície óssea, através de uma rede de canaliculos, que contém prolongamentos citoplasmáticos e onde existe a passagem de nutrientes e outras substâncias (Cosman et al., 2014).

Os osteócitos são as células que se encontram em maior abundância no tecido ósseo, existindo numa proporção de 10 osteócitos para cada osteoblasto. São células menor dimensão que os osteoblastos, elípticas, e que possuem inúmeros prolongamentos citoplasmáticos, que se situam no interior de pequenos canais que se denominam de canaliculos ósseos (Cosman et al., 2014).

Devido à elevada quantidade destas células, e à sua organização e disposição complexa, os osteócitos encontram-se numa posição privilegiada. Estes conseguem captar as modificações da matriz óssea e os estímulos mecânicos que atuam sobre o

osso. Após este acontecimento, a informação é transmitida às células da superfície óssea para que estas consigam ativar os processos de remodelação óssea (Cosman et al., 2014).

Estes prolongamentos citoplasmáticos estendem-se e estabelecem gap junctions com os osteoblastos, células do revestimento ósseo do endóstio e perióstio e com outros prolongamentos de osteócitos adjacentes. Estas gap junctions que se formam entre os prolongamentos dos osteócitos e entre os prolongamentos dos osteoblastos vão permitir que os osteócitos, que se localizam nas porções mais profundas do osso, consigam responder tanto às modificações sistémicas como às modificações ósseas (Cosman et al., 2014) (Figura 6).

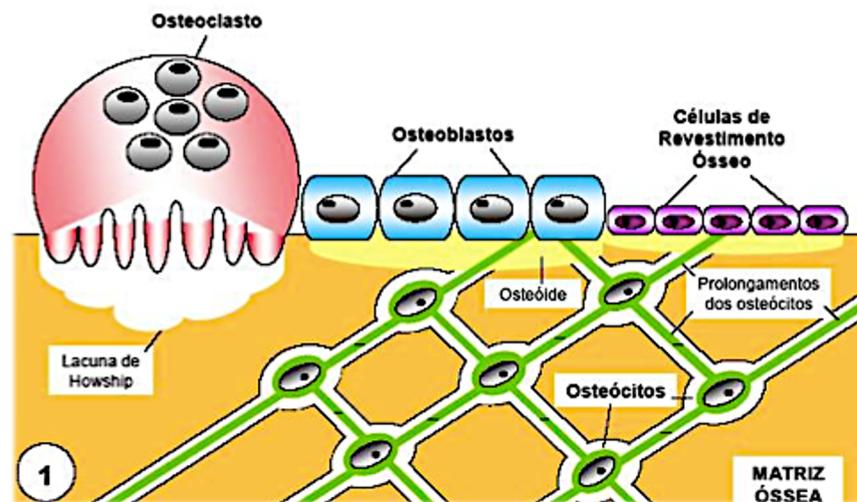


Figura 6 – Esquema representativo da distribuição e localização das células da linha osteoblástica na matriz óssea.

As células de revestimento ósseo e os osteoblastos apresentam-se distribuídos numa camada contínua, à superfície da matriz óssea, sendo que o osteóide (zona de matriz orgânica não calcificada) separa estas células da matriz calcificada. Os osteócitos localizam-se no interior das lacunas que existem na matriz óssea. Uma rede abundante de canalículos, interligam as lacunas entre si e comportam os prolongamentos dos osteócitos. Este conjunto, osteócitos e sistema lacuno-canalicular, vão formar uma complexa rede que vai, por sua vez, colocar em comunicação os osteócitos, os osteoblastos e as células do revestimento ósseo (Judas et al., 2002).

## 2.6 Células da linha osteoclástica

### 2.6.1. Osteoclastos

Os osteoclastos são células gigantes multinucleadas que são formadas a partir da junção com as células mononucleadas hematopoiéticas da linhagem monócito-macrófago (Fay, 1967; Judas et al., 2002).

Estas células estão responsáveis pela reabsorção da matriz óssea, e apresentam um conjunto de técnicas eficientes e exclusivas, tendo assim características e capacidades únicas. Os osteoclastos podem encontrar-se nas superfícies ósseas, maioritariamente no endóstio e em menor quantidade na superfície do perióstio (Judas et al., 2002).

A nível da reabsorção da matriz óssea propriamente dita, a região óssea que é reabsorvida tem a configuração de uma cripta ou lacuna, a que se chama de lacuna de Howship. Esta reabsorção é extremamente organizada e sequencial, constituída por duas fases consecutivas (Judas et al., 2002).

A primeira fase é determinada pela acidificação da lacuna de Howship, que ocorre a partir da produção de protões  $H^+$  e aniões  $Cl^-$ , o que conseqüentemente vai fazer com que os cristais de hidroxiapatite se dissolvam. Estes cristais vão constituir a fase mineral da matriz óssea. Numa fase secundária, fase orgânica é completamente degradada, através da ação de várias enzimas proteolíticas, nomeadamente as catepsinas e as metaloproteínas da matriz (Judas et al., 2002) (Figura 7).

Na série osteoclástica podemos incluir várias células como os pré-osteoclastos, os osteoclastos, os monócitos circulantes e os monócitos que se encontram na medula óssea. Os osteoclastos, sendo elemento da linha celular dos monócitos-macrófagos, diferenciam-se através dos precursores mielóides (medula óssea – série hematopoiética) e das células macrofágicas bem diferenciadas. Assim, é possível considerar que os osteoclastos não são células ósseas verdadeiras, mas sim células sanguíneas altamente especializadas, que contém característica imunológicas (Judas et al., 2002).

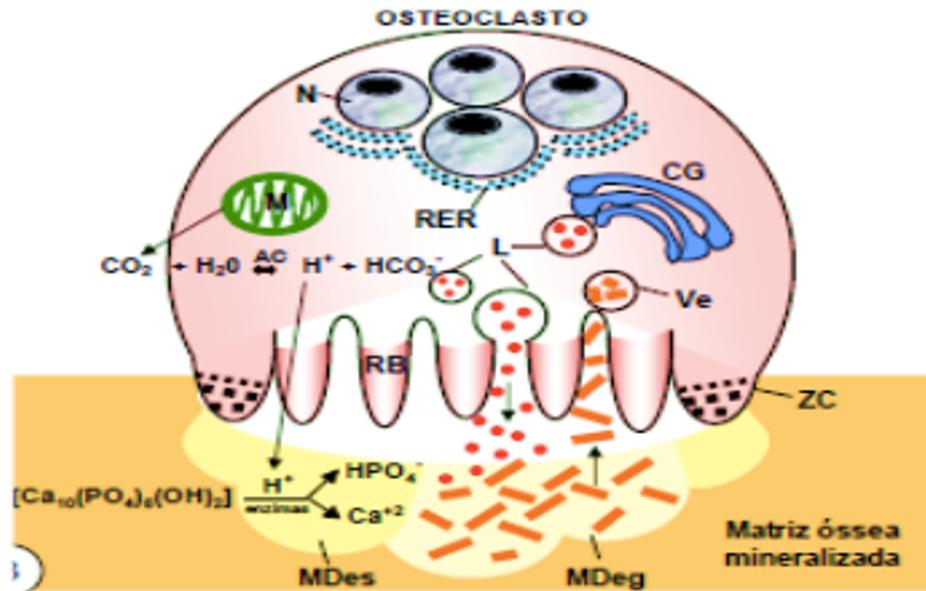


Figura 7 - Esquema do osteoclasto em atividade de reabsorção.

O local subjacente à bordadura em escova (RB) consiste no lugar onde ocorre a reabsorção óssea. A anidrase carbônica (AC), vai promover a conversão do gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e água (H<sub>2</sub>O) em íons de hidrogênio (H<sup>+</sup>) e bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Localizada na membrana da bordadura em escova (RB), a bomba de prótons promove a libertação de íons H<sup>+</sup> para o microambiente, local onde decorre a reabsorção óssea. A acidificação, promovida pelos íons H<sup>+</sup>, vai contribuir para a desmineralização da matriz óssea, desmineralização esta que vai levar à dissolução dos cristais de hidroxiapatite e consequente libertação de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) e fosfato (HPO<sub>4</sub><sup>-</sup>). Posteriormente, segue-se a secreção de enzimas lisossomais sendo que estas são responsáveis pela degradação das proteínas colagénicas e não colagénicas da matriz. Os produtos que surgem da degradação da matriz orgânica são contidos no interior da bordadura em escova (RB), através de vesículas (Ve) e transportados para o interior do osteoclasto, onde posteriormente, vão ser conduzidos para o meio extracelular (Judas et al., 2002).

N – Núcleo; M – mitocôndria; L – lisossomas; RER- retículo endoplasmático rugoso; CG- complexo de golgi; MDes- matriz óssea desmineralizada; MDeg- matriz óssea parcialmente degradada.

### 2.6.2. Osteoclastogénese

Os processos de formação, desenvolvimento e maturação dos osteoclastos, são abrangidos por várias etapas, sendo que a mais representativa é a fusão celular de precursores mononucleares (Judas et al., 2002).

Para dar início a este processo de diferenciação, os osteoclastos requerem que existam células osteoblásticas ou células mesenquimatosas da medula óssea, que tenham a capacidade de gerar fatores de diferenciação e ativação, fatores estes que incluem o fator estimulador de colónias de macrófagos (macrophage colony stimulating Factor – M-CSF), entre outros (Judas et al., 2002). A descoberta dos fatores que estão envolvidos no controle dos osteoclastos, mudou bastante a pesquisa para uma nova era.

Esses fatores são então o ativador do recetor de NF- $\kappa$ B (RANK), o seu ligante RANKL e o recetor para o RANKL, a osteoprotegerina (OPG) (Judas et al., 2002).

A identificação dos fatores envolvidos no desenvolvimento dos osteoclastos começou com a OPG, que foi inicialmente clonada como um potencial inibidor da osteoclastogênese. O OPG é um membro da superfamília do fator necrose tumoral (TNF) e este é altamente expresso no pulmão, intestino delgado, tiroide, linfonodo, timo, próstata, ovário, traqueia, baço, glândula adrenal, testículos e medula óssea (Wada, Nakashima, Hiroshi, Penninger, 2006).

A ligação do RANKL (que está presente na superfície dos osteoblastos) ao seu recetor RANK (presente na superfície dos pré-osteoblastos) fornece um sinal que é crucial para conduzir o desenvolvimento do osteoclasto a partir das células progenitoras hematopoiéticas, mas também para ativar os osteoclastos maduros, sendo esta um dos fundamentais motores de arranque da osteoclastogênese. A ligação RANKL-RANKL dispara a cascata de sinalização que controlam o comprometimento da linhagem e ativação dos osteoclastos (Wada et al., 2006).

Hoje em dia, está bem determinado que o contato entre as células da linha osteoblástica e osteoclástica constituem um pré-requisito fundamental para que a maturação e ativação dos osteoclastos seja possível, sendo assim um dos indutores da osteoclastogênese principais (Wada et al., 2006).

Os osteoblastos sintetizam também uma proteína, a osteoprotegerina (OPG), sendo que esta tem uma alta afinidade para o RANKL. A osteoprotegerina (OPG), regula de forma negativa a ligação RANKL – RANK e, por isso, inibe a renovação óssea pelos osteoclastos. Assim sendo, a OPG regula a população funcional dos osteoclastos, através da atuação local como um “travão” à osteoclastogênese, diminuindo deste modo a reabsorção óssea (Judas et al., 2002) (Figura 8).

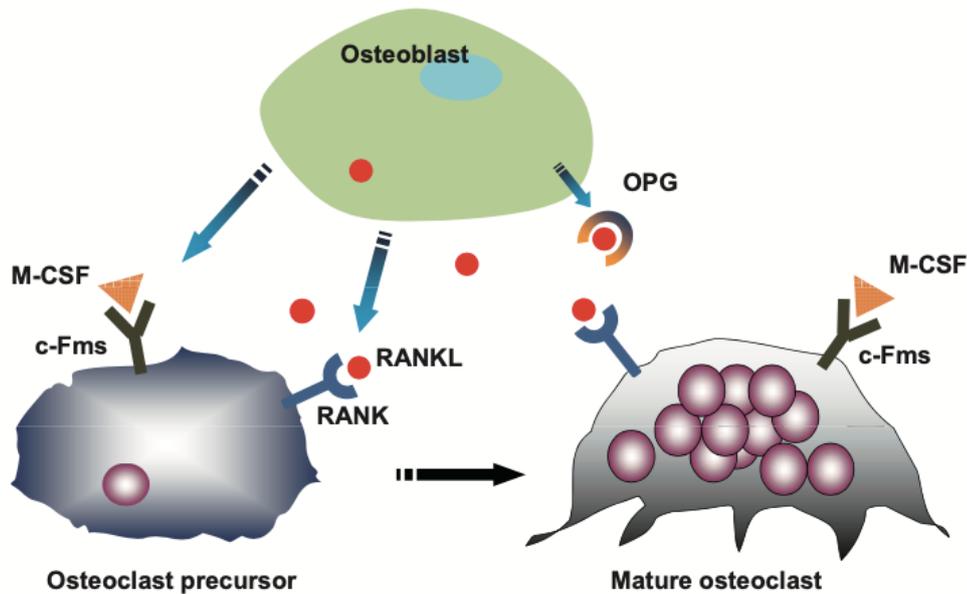


Figura 8 - Esquema representativo do sistema RANKL/RANK/OPG. Os osteoblastos regulam a diferenciação dos osteoclastos. A ligação RANKL/RANK vai ativar a diferenciação e maturação dos osteoclastos. A OPG liga-se ao RANKL impedindo assim a ligação RANKL/RANK e consequentemente a maturação dos osteoclastos e reabsorção óssea (Lee, 2010)

Em resposta a diferentes estímulos hormonais, mecânicos e inflamatórios, as células que pertencem à linha osteoblástica controlam o desenvolvimento e a atividade osteoclástica, permitindo assim adaptar os níveis de expressão do RANKL e de OPG. O facto de existirem elevados níveis de RANKL leva a que exista a promoção da osteoclastogénese, enquanto que se houver uma elevada expressão de OPG existe uma diminuição da osteoclastogénese, ou pode até mesmo acontecer a apoptose dos osteoclastos (Wada et al., 2006).

Em resumo, pode então verificar-se que a diferenciação das células da linha osteoclástica é um processo que é controlado através das células da linha osteoblástica através do sistema de citocinas RANKL/RANK/OPG, que é um elemento fundamental na regulação da massa óssea. No entanto, este acontecimento não existe num sentido único, sendo que também os osteoclastos vão condicionar e modular a atividade osteoblástica (Judas et al., 2002).

### **2.7. Composição bioquímica e molecular da matriz óssea**

A capacidade que os ossos têm em resistir às fraturas é determinada pela massa e arquitetura óssea, pelas propriedades mecânicas e também pela composição da matriz óssea (Hadjidakis & Androulakis, 2006).

A matriz óssea é constituída pela fase mineral, que se encontra numa base de colagénio organizada. Esta matriz é constituída por um componente inorgânico, que representa cerca de 60% da massa óssea, por um componente orgânico, que representa pouco mais de 20%, e por a água, que representa sensivelmente 10% (Judas et al., 2002).

Em relação ao componente orgânico, este é constituído, maioritariamente, por colagénio, conferindo assim ao osso a elevada capacidade de resistir às forças de tensão, enquanto que o componente inorgânico vai resistir às forças de compressão (Vrahnas & Sims, 2020).

A matriz óssea tem como vantagens a grande durabilidade e estabilidade, que é verificada pelo facto de preservar-se intacta e reter muita resistência durante séculos, após a morte de um indivíduo (Roberts, Epker, Burr, Hartsfield, Roberts, 2006).

A parte da matriz orgânica do tecido ósseo, é muito semelhante à matriz dos tecidos conjuntivos densos, como por exemplo os tendões e ligamentos. As fibras de colagénio representam 90% da matriz proteica do osso. No osso lamelar está presente colagénio tipo I, cerca de 80%. O colagénio tipo III representa cerca de 5-15%, e os do tipo IV a VII apresentam-se numa quantidade reduzida, com menos de 5% (Judas et al., 2002).

Tanto as fibrilhas, as fibras e as moléculas de colagénio apresentam-se direccionadas de acordo com as linhas de força principais, onde a estrutura óssea se encontra. Os espaços que se encontram entre as moléculas de colagénio apresentam os locais de eleição para ocorrer a nucleação dos primeiros cristais de hidroxiapatite (Judas et al., 2002).

A matriz óssea possui também uma imensa diversidade de proteínas não colagénicas, que são sintetizadas pelos osteoblastos, e que representam 10-15% das proteínas da matriz. Algumas destas proteínas são especializadas do tecido ósseo, enquanto outras se encontram noutros tecidos conjuntivos, sendo que existem no osso sempre em maior quantidade. Ainda certas proteínas encontram-se no plasma sanguíneo sendo que são posteriormente absorvidas e incluídas na matriz óssea (Roberts et al., 2006)

As proteínas colagénicas influenciam bastante a organização da matriz óssea, em concreto a sua mineralização, o comportamento e as atividades celulares, sendo que têm grandes repercussões na fisiologia óssea (Neel et al., 2016).

Estas proteínas podem então dividir-se em 4 distintos grupos: proteínas  $\gamma$ -carboxiladas, proteínas de adesão, proteoglicanos e os fatores de crescimento (Neel et al., 2016).

Em relação às características das proteínas  $\gamma$ -carboxiladas, estas apresentam resíduos de ácido  $\gamma$ -carboxiglutâmico (GLA). Na existência de cálcio, estes resíduos GLA vão provocar uma alteração da estrutura destas proteínas, que vão auxiliar a união dos cristais de hidroxiapatite, promovendo assim a acumulação da matriz óssea. Algumas destas proteínas aparentam executar também um efeito quimiotático em relação aos precursores dos osteoclastos, o que faz com que intervenham nos mecanismos de remodelação óssea (Silva, 2014).

Em relação às proteínas de adesão, devido à presença de uma sequência polipeptídica específica (RGD), tem um papel fundamental nos processos de adesão das células da matriz óssea, com um especial realce para os osteoclastos. Para além disto também intervêm na mineralização da matriz óssea (Judas et al., 2002).

Os proteoglicanos desempenham o papel de regular a criação das fibrilhas de colagénio e estão envolvidos também no processo de mineralização. Estes proteoglicanos são responsáveis pela metacromasia do tecido ósseo, que é especificamente visível nos tecidos ósseos imaturos (Judas et al., 2002).

A matriz óssea, para além destas proteínas, adsorve ainda proteínas plasmáticas como a  $\alpha$ -2HS glicoproteína, a albumina, as imunoglobulinas e a apo A-I lipoproteína, sendo que ficam envolvidas na matriz (Judas et al., 2002).

Existem vários fatores de crescimento e citoquinas que estão presentes na matriz óssea. Estes péptidos exercem uma função muito importante a nível de regular o ciclo de remodelação óssea (TGF  $\beta$  - fator de crescimento de transformação  $\beta$ ; IGF - fator de crescimento insulino; BMPs - proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), sendo que se encontram presentes em concentrações muito baixas, e são sintetizados pelos osteoblastos; FGF - fator de crescimento fibroblástico; PDGF - fator de crescimento derivado das plaquetas). O TGF é então um regulador chave das propriedades mecânicas e da concentração mineral da matriz óssea, o que vai contribuir para a resistência à fratura óssea (Judas et al., 2002).

Tanto o colagénio como os restantes constituintes da matriz óssea são sintetizados pelo retículo endoplasmático dos osteoblastos. Após ser concluída a fase de maturação, os sais amorfos do fosfato de cálcio precipitam-se na área do colagénio, levando à formação de focos de mineralização. Estes focos por sua vez vão expandir-se e unir-se entre eles levando à formação de cristais de hidroxiapatite (Ogilvie et al., 1987). Os fosfatos de cálcio são então o componente mineral da matriz óssea que se manifesta na forma de cristais de hidroxiapatite, havendo deposição na matriz óssea (Neel et al., 2016).

A hidroxiapatite, que se encontra no tecido ósseo, é um composto mineral de fórmula geral  $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ . É encontrada no osso representando 30 a 70% da massa dos ossos e dos dentes. Estes cristais mantêm uma relação íntima com o colagénio, sendo que a associação dos cristais de hidroxiapatite com o colagénio vão conferir ao tecido ósseo a dureza e resistência (Stuani, 2012).

A hidroxiapatite é amplamente utilizada como substituto ósseo, devido às suas elevadas semelhanças químicas com o osso natural (Kattimani, Kondaka, Lingamaneni, 2016). A nível termodinâmico, as apatites apresentam a estrutura mais estável dentro dos fosfatos de cálcio. Geralmente as apatites que são de origem natural, hidroxiapatite biológica, sendo pobres em cálcio, o que leva a que estas sejam enriquecidas com outros

iões, como por exemplo iões de carbonato ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) que se manifestam entre 3 a 8% da fase mineral do osso. Existem outros componentes que se podem incorporar na hidroxiapatite e que contribuem para que o grau de cristalinidade seja menor, como o  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{F}^-$  e  $\text{Cl}^-$ . Estas substituições que vão acontecendo no decorrer da vida vão reduzindo, e a estrutura da hidroxiapatite vai tornando-se cada vez mais cristalina. Este acontecimento, por sua vez, leva a que a remodelação do tecido ósseo não se realize à mesma velocidade que acontece na fase jovem (Judas et al., 2002)

As biocerâmicas de hidroxiapatite tem sido largamente utilizadas como substitutos ósseos artificiais devido às suas elevadas propriedades biológicas que incluem biocompatibilidade, bioafinidade, bioatividade, osteocondução, osteointegração e osteoindução. Dado que os cristais de hidroxiapatite apenas são compostos por cálcio e fosfato, não apresentam nenhuma toxicidade local ou sistémicas adversa. A superfície da hidroxiapatite apoia a adesão, o crescimento e a diferenciação das células osteoblásticas (Kattimani et al., 2016).

A nível da matriz colagénica, a sua organização molecular e supramolecular constitui um modelo para a deposição do componente mineral, determinando-se assim a eficácia do processo de mineralização (Kattimani et al., 2016).

## **2.8. Remodelação óssea**

O osso é um órgão vivo que vai sofrendo remodelação óssea ao longo da vida. Esta remodelação resulta de uma ação dos osteoclastos e osteoblastos, e as falhas como por exemplo microfraturas, vão ser reparadas pelo seu acoplamento. A reabsorção e a formação, num equilíbrio homeostático, são equilibradas de forma que o osso velho seja continuamente substituído por tecido ósseo novo, para que este se adapte à carga mecânica e à tensão. Este fenómeno foi definido por Frost em 1990 como remodelação óssea (Hadjidakis & Androulakis, 2006).

O processo de remodelação óssea é efetuado pela unidade básica multicelular (Basic Multicellular Units – BMU) que vai consistir em dois tipos de células: as células dos osteoblastos que são responsáveis pela formação óssea e as células dos osteoclastos que são responsáveis pela reabsorção óssea. A organização das BMUs no osso cortical e no osso trabecular diferem a nível morfológico. A nível do osso cortical, o BMU forma

um canal cilíndrico com um comprimento de cerca 2.000m e de largura 150-200m e perfura progressivamente através do osso a uma velocidade de 20-40m/dia. Durante a formação de um ciclo, 10 osteoclastos formam um túnel circular e posteriormente são seguidos por vários milhares de osteoblastos que vão preencher esse túnel. Desta forma, entre 2% e 5% do osso cortical está a ser remodelado a cada ano (Hadjidakis & Androulakis, 2006).

Já o osso trabecular é remodelado de uma forma mais ativa em comparação ao osso cortical, isto deve-se ao facto da sua relação superfície/volume ser muito maior. Os osteoclastos percorrem a superfície trabecular com uma velocidade de sensivelmente 25m/dia (Hadjidakis & Androulakis, 2006). O ciclo de remodelação é composto por três fases consecutivas: a fase da reabsorção, a fase da reversão e a fase de formação (Hadjidakis & Androulakis, 2006).

A fase da reabsorção inicia-se com a migração dos pré-osteoclastos mononucleares parcialmente diferenciados para a superfície óssea, onde se vão formar osteoclastos multinucleados. Após esta fase de reabsorção osteoclástica estar finalizada, inicia-se uma fase de reversão quando as células mononucleares aparecem na superfície óssea. Estas células têm como objetivo preparar a superfície para que posteriormente os novos osteoblastos comecem a formação óssea e também fornecem sinais para a diferenciação e migração dos osteoblastos. A fase de formação segue-se com a absorção dos osteoblastos pelo osso até que o osso reabsorvido seja completamente substituído por novo. Após esta fase estar completa, a superfície é coberta com células de revestimento achatadas e inicia-se um período de repouso prolongado até que um novo ciclo de remodelação óssea comece novamente (Hadjidakis & Androulakis, 2006) (Figura 9).

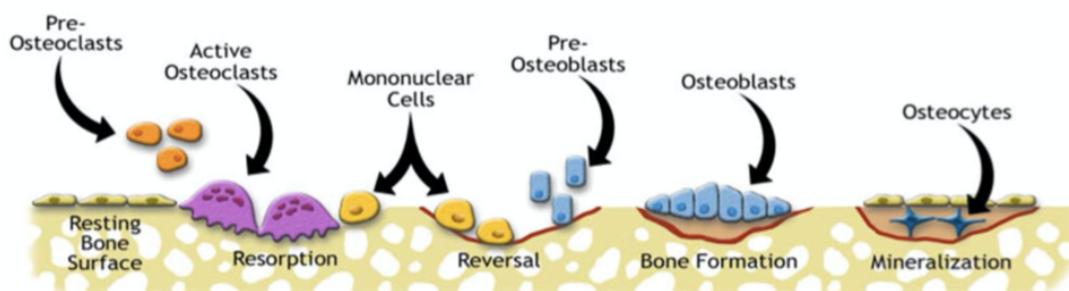


Figura 9 – Esquema representativo da remodelação óssea (HILL, 1992).

Todas estas etapas do ciclo de remodelação, tem durações diferentes. Estima-se que a etapa da reabsorção dure por cerca de 2 semanas, a fase de reversão pode durar de 4 até 5 semanas e por último a etapa de formação pode prolongar-se por 4 meses, até que a nova unidade óssea esteja completamente criada. (Hadjidakis & Androulakis, 2006).

O ciclo de remodelação óssea dá início quando se inicia a ativação que é mediada pelas células da linhagem dos osteoblastos. Esta ativação pode envolver várias células como os osteócitos, as células de revestimento e os pré-osteoblastos da medula óssea. As células responsáveis da linhagem dos osteoblastos não foram totalmente definidas. Estas células para além de sofrerem alterações na sua forma, vão também secretar enzimas que digerem proteínas na superfície óssea e expressam um péptido de 317 aminoácidos, péptido este que é membro da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF). Este fator de necrose tumoral (TNF) é denominado como recetor ativador do ligante NF-kappa B (RANKL) (Hadjidakis & Androulakis, 2006).

O RANKL vai interagir com um recetor que se encontra nos precursores dos osteoclastos, denominado de RANK. Esta interação RANKL-RANK resulta na ativação, diferenciação e fusão das células hematopoiéticas da linhagem dos osteoclastos, para que posteriormente iniciem o processo de reabsorção. Para além disto, prolonga a sobrevivência dos osteoclastos ao suprimir a apoptose. Esta interação demonstra que a reabsorção e a formação óssea estão conectadas por meio do RANKL (Hadjidakis & Androulakis, 2006)

Os efeitos causados pelo RANKL vão ser bloqueados pela osteoprotegerina (OPG), que é um agente secretor glicoproteico dimérico que pertence à família dos recetores TNF. A OPG, tem como função regular a reabsorção óssea inibindo a diferenciação e ativação final dos osteoclastos e induz a apoptose. Esta vai atuar como um recetor chamariz para o RANKL e é produzida maioritariamente por células da linhagem dos osteoblastos, sendo que também pode ser produzida por outras células da medula óssea (Hadjidakis & Androulakis, 2006).

A OPG regula negativamente a osteoclastogênese, impedindo a ligação do RANK ao RANKL. Sendo assim, a remodelação óssea é moderada pelo equilíbrio entre

RANK/RANKL/OPG, onde o RANKL vai agir de forma positiva induzindo tanto a diferenciação como a ativação terminal dos osteoclastos enquanto que a OPG vai regular negativamente a partir da ligação ao RANKL, inibindo por sua vez o turnover ósseo através dos osteoclastos (Hadjidakis & Androulakis, 2006; Matheus & Santos, 2017). A OPG não é incorporada na matriz óssea, pelo que os seus efeitos de reabsorção óssea são completamente reversíveis (Hadjidakis & Androulakis, 2006) (Figura 10).

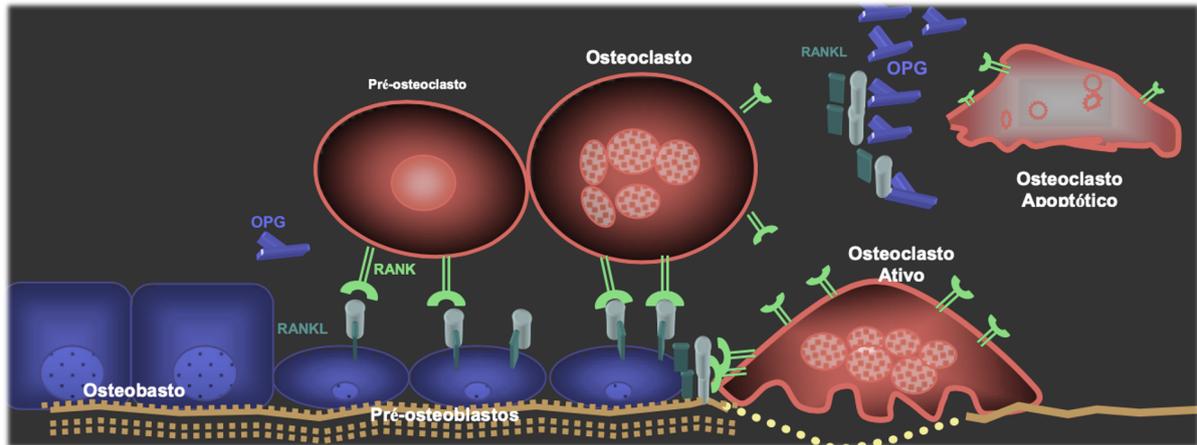


Figura 10 - Representação esquemática das principais vias de sinalização na regulação da remodelação óssea efetuada pelos pré-osteoblastos (Stuani, 2012).

### 2.9. Regulação da remodelação óssea

A integridade do osso é controlada através de hormonas, proteínas secretadas pelas células hematopoiéticas da medula óssea e também por células ósseas (Cosman et al., 2014).

A hormona da paratiroide (PTH), é o regulador fundamental da homeostase do cálcio. A PTH mantém as concentrações séricas do cálcio através da estimulação da reabsorção óssea, aumentando por sua vez a reabsorção de cálcio a nível tubular renal e a produção de calcitriol renal. Para além disto, a PTH quando administrada de forma intermitente estimula a formação de osso e quando é secretada de forma continua estimula a reabsorção óssea. O calcitriol é fundamental na medida em que aumenta a absorção do cálcio e do fosforo a nível intestinal, o que leva a promover a mineralização óssea. Além disto, vitamina D3 possui efeitos anabólicos nos ossos importantes, dado que vai exercer um efeito duplo de renovação óssea (Garnero, 2017). A calcitonina,

quando em doses farmacológicas, medeia a perda da borda enrugada, a supressão da motilidade dos osteoclastos e a inibe a secreção de enzimas proteolíticas, através do seu recetor localizado nos osteoclastos. Isto, por sua vez, é limitado pela dose e o seu papel fisiológico é mínimo no esqueleto do adulto (Garnero, 2017).

Um sistema importante para o crescimento do esqueleto ósseo é o sistema da hormona de crescimento (GH)/IGF-1 e IGF-2, com especial incidência nas zonas terminais cartilaginosas e durante a formação endocondreal. Para além disso, também são um dos principais determinantes da massa óssea do adulto, através da regulação da formação e reabsorção óssea (Fay, 1967).

Os glicocorticóides, essenciais para a maturação dos osteoblastos, têm tanto efeitos estimuladores como efeitos inibitórios nas células ósseas. Eles promovem a diferenciação dos progenitores mesenquimais, e reduzem a atividade dos osteoblastos. Os glicocorticóides sensibilizam ainda as células ósseas para os reguladores da remodelação óssea e aumentam também o recrutamento de osteoclastos (Judas et al., 2002).

As hormonas da paratiroide, vão estimular a reabsorção e a formação óssea, o que leva a que a renovação óssea aumente no hipertiroidismo e por consequência ocorra perda óssea. Os estrogénios são responsáveis pela diminuição da capacidade de resposta das células progenitoras dos osteoclastos ao RANKL, levando deste modo a um impedimento da formação de osteoclastos. Além de reduzir o tempo de vida dos osteoclastos, os estrogénios estimulam a proliferação de osteoblastos e diminuem a apoptose. Os estrogénios vão afetar também a codificação de genes para enzimas, proteínas da matriz óssea, recetores de hormonas, fatores de transcrição e regulam de forma positiva a produção local de OPG, IGF I, IGFII e TGF-B. Já para o crescimento e manutenção do esqueleto, os androgénios são fundamentais, através do seu efeito no recetor androgénio que está presente em todos os tipos de células ósseas (Wada et al., 2006).

No que toca à regulação da função celular óssea, após ter sido descoberto o sistema OPG/RANKL/RANK, há uma imagem clara em relação ao controle da osteoclastogênese e da remodelação óssea de um modo geral (Wada et al., 2006). O

RANKL, que é expresso na superfície das células pré-osteoblásticas, liga-se ao RANK presente nas células precursoras osteoclásticas sendo este um acontecimento crítico para que ocorra a diferenciação, fusão em células multinucleadas, ativação e sobrevivência dos osteoclastos (Hadjidakis & Androulakis, 2006). A OPG, que é responsável por bloquear os efeitos do RANKL, é necessário para o desenvolvimento dos osteoclastos (Matheus & Santos, 2017).

Para além disso, existem várias outras citocinas e hormonas que exercem efeitos sobre a osteoclastogênese, regulando a produção celular de OPG e RANKL (Lee, 2010) (Tabela 4).

	RANKL	OPG
Fator Crescimento Transformador- $\beta$	-	↑
Hormona da Paratiróide	↑	↓
1,25(OH) <sub>2</sub> Vitamina D <sub>3</sub>	↑	-
Glicocorticóides	↑	↓
Estrogênio	-	↑

Tabela 4 – Efeitos das citocinas e hormonas na remodelação óssea através da secreção de RANKL e OPG (Adaptado de Lee, 2010)

No processo de remodelação óssea podem surgir anormalidades, que podem por sua vez produzir uma variedade de distúrbios. Devido aos avanços relativamente à regulação sistémica e local da remodelação óssea levaram ao desenvolvimento de novas abordagens no diagnóstico e tratamento de doenças a nível ósseo (Lee, 2010).

### 2.10. Formação do esqueleto ósseo

A formação do esqueleto ósseo, ossificação, pode ocorrer por um processo direto (intramembranoso) ou indireto (endocondral). Ambas estas duas opções requerem uma

base sólida e um suprimento vascular bem desenvolvido para que ocorra a elaboração e mineralização da matriz extracelular. O facto de existir uma baixa tensão de oxigénio no local e mobilidade, vai favorecer a diferenciação de condrócitos ou fibroblastos (Fay, 1967).

A ossificação intramembranosa acontece durante o desenvolvimento embrionário, através da modificação direta das células mesenquimais em osteoblastos. Este tipo de ossificação é restrito aos ossos da abóbada craniana, alguns ossos da face e partes da mandíbula e da clavícula. Os ossos planos do crânio crescem um em direção ao outro, a partir dos centros de ossificação primários em cada um e encontram-se nas suturas. As suturas apresentam-se como domínios celulares fibroelásticos que são compostas pelo perióstio dos ossos adjacentes. O centro de uma sutura é composto por uma população de células em proliferação cuja descendência se diferencia e se move em direção às superfícies ósseas adjacentes, tornando-se assim em osteoblastos. Durante o decorrer dessa migração, as células produzem colagénio tipo III em baixos níveis, tipo V e XI de forma transitória e tipo I, o principal colagénio ósseo. Este mecanismo fornece assim uma fonte estável e segura de osteoblastos e permite que os ossos se consigam expandir até ao seu limite. Quando este crescimento se encontra completo, as suturas permanecem como conexões do tipo fibroso ou desaparecem, dependendo do local onde esta sutura se encontra (Fay, 1967).

### **2.11. Mineralização de dentes e osso**

A mineralização caracteriza-se por ser um processo vitalício, no qual a substância inorgânica precipita numa matriz orgânica. Os processos biológicos normais compreendem a formação de tecidos conjuntivos duros, como o osso, a dentina e o cimento, nos quais as fibras de colagénio originam uma estrutura para que consiga ocorrer um arranjo altamente organizado de cristais de fosfato e de cálcio (Neel et al., 2016). O fosfato e o cálcio são fundamentais para a formação dos ossos e dentes, e é essencial para que se consiga atingir o pico ideal de massa óssea nas primeiras 2-3 décadas de vida e também para que se mantenha durante a vida adulta (Neel et al., 2016) (Figura 11).

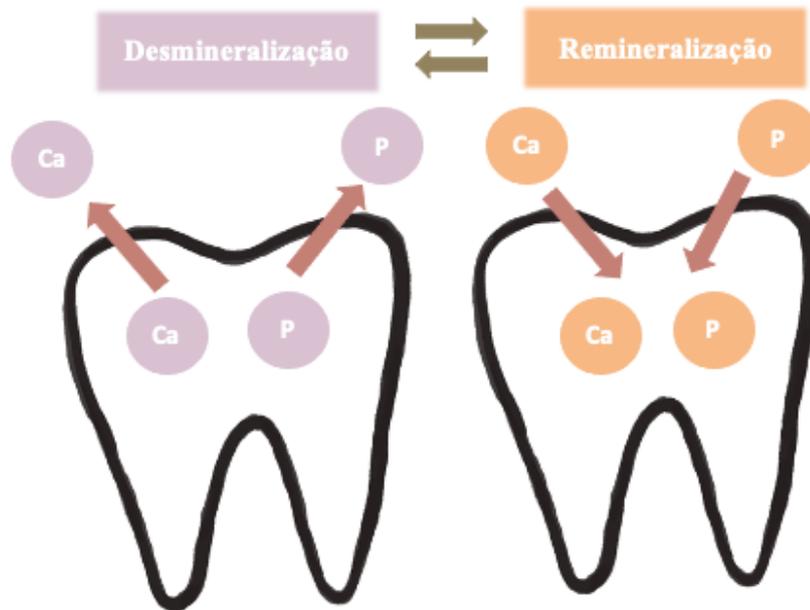


Figura 11 – Representação da remineralização e desmineralização dentária; (Adaptado de Neel et al., 2016)

### 3. Osteointegração

O grande objetivo da medicina dentária é devolver aos pacientes a sua saúde oral. A ciência da osteointegração veio ampliar o espectro de opções de tratamento para pacientes desdentados (Jayesh & Dhinakarsamy, 2015).

O conceito da osteointegração foi introduzido por Per-Ingvar Branemark, em 1969, onde chamou de osteointegração uma conexão direta estrutural e funcional entre o osso vivo e a superfície da carga cobrindo o implante (Jayesh & Dhinakarsamy, 2015).

A osteointegração é então definida como a consequência de uma cascata de episódios moleculares e celulares que vão ocorrer após a preparação e posterior colocação de um implante dentário. Isso leva a que ocorra a aposição de um osso recém-formado diretamente na superfície do implante (Pellegrini, Francetti, Barbaro, Fabro, 2018). Para além disto, a osteointegração envolve uma série de mecanismos fisiológicos que se desencadeiam pela perfuração da cavidade ao colocar um implante, que irá constituir um acometimento traumático ao tecido ósseo (Smeets et al., 2016).

Estes mecanismos são divididos em quatro fases distintas: fase exsudativa; fase inflamatória; fase proliferativa e a fase de remodelação (Smeets et al., 2016).

### **3.1. Fase exsudativa**

A fase exsudativa dá início com o trauma cirúrgico que é provocado pelo preparo do leito implantar, seguido da colocação do implante. Esta fase tem uma duração de minutos a horas e vai provocar a ativação das proteínas; fatores de crescimento e de diferenciação que se encontram na matriz óssea (Terheyden, Lang, Bierbaum, Stadlinger, 2012).

Logo após a colocação do implante, na superfície vai ocorrer uma interação com moléculas de água e iões, que são seguidos por proteínas como a albumina; fibrina e globulinas. Após ocorrer a absorção destas proteínas, vai haver a aderência das células à superfície de titânio (Terheyden et al., 2012).

### **3.2. Fase inflamatória**

A fase inflamatória inicia-se após 10 minutos da cirurgia e têm uma duração de cerca de 48h. Esta fase dá início com a ativação dos leucócitos e das plaquetas, seguido da libertação dos fatores de crescimento. Ocorre a formação de uma rede de fibrina aderida à superfície do implante. Existe também a formação de uma nova matriz extracelular e ocorre a angiogénese. Estes dois acontecimentos assinalam o início da fase proliferativa (Terheyden et al., 2012).

### **3.3. Fase proliferativa**

A fase proliferativa varia entre alguns dias a semanas. Entre as 48h e as 72h ocorre a angiogénese e de seguida a granulação que ocorre durante 3 semanas. Num período de 4-6 semanas ocorre a osteogénese, sendo que este processo é estimulado por agentes indutivos que são libertados, como a proteína morfogenética. O tecido ósseo imaturo é formado durante 7 dias (Terheyden et al., 2012). Este tecido tem uma baixa densidade mineral óssea (DMO), inúmeros osteócitos e as fibras de colagénio tem uma orientação aleatória. Este tecido ósseo imaturo é removido na última fase, fase de remodelação, pelos osteoclastos e é posteriormente substituído pelo osso lamelar (Terheyden et al., 2012). O implante fica passivamente estável na ferida óssea através

do contacto ósseo primário, ganhando uma estabilidade que será crucial nos primeiros dias após a inserção do implante no osso (Terheyden et al., 2012). A estabilidade primária que se forma aqui é de extrema importância, dado que é um fator determinante para se dar a osteointegração (Merheb et al., 2016).

### **3.4. Fase de remodelação**

Na fase de remodelação irá ocorrer a substituição do tecido ósseo imaturo por um tecido ósseo que já é mais resistente, onde as fibras de colagénio estão organizadas em camadas paralelas, o chamado osso lamelar. Aqui dá-se a formação de novo osso na interface osso-implante. A estabilidade secundária de um implante depende, em grande parte, desta formação de novo osso. No final desta fase, é de esperar que 60% a 70% da superfície do implante se encontre rodeada por osso (Smeets et al., 2016).

A osteointegração, determinada pela conexão direta do implante ao osso circundante, é uma ótima indicação de sucesso clínico dos implantes (Pellegrini et al., 2018) (Figura 12).

Em pacientes que se encontram saudáveis, a osteointegração de implantes é altamente bem-sucedida. No entanto, se existirem condições sistémicas que afetem o metabolismo ósseo, existe o risco de haver comprometimento da osteointegração, retardando assim a consolidação óssea e reduzindo o contacto osso-implante. A falha de implantes, normalmente é mais comum em pacientes que fumam, que sejam portadores de diabetes não controlada, osteoporose ou condições oncológicas que envolvam o sistema esquelético (Pellegrini et al., 2018).

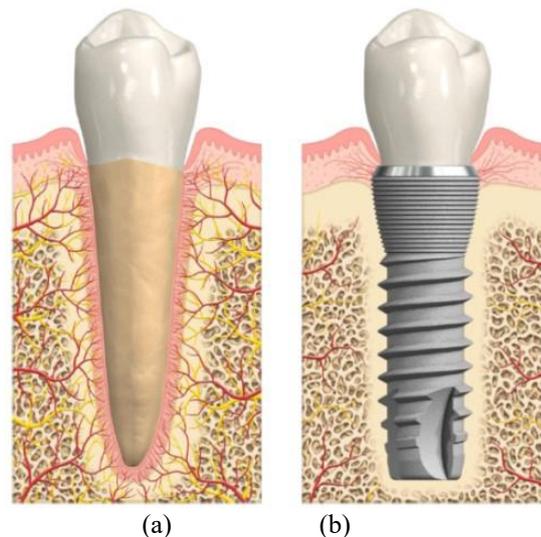


Figura 12 – Dente normal (a) e um implante dentário (b) (Tomas Albrektsson et al., 2014)

## **4. Implantologia**

### **4.1. Introdução à Implantologia**

Problemas relacionados à perda de dentes são um assunto que intriga a humanidade há muito tempo. Desde os tempos antigos que foram feitas várias tentativas para substituir um dente perdido por um implante, através de elementos encontrados na natureza. Inicialmente, foi preparada uma réplica anatômica do dente natural, utilizando uma diversidade de materiais como o marfim, osso, metais e pedras preciosas (Alghamdi & Jansen, 2020; Kawahara & Kawahara, 2008).

A implantologia é uma área indispensável da Medicina Dentária que tem sido constante alvo de grande estudo e reconhecimento nos últimos anos (Alghamdi & Jansen, 2020; Kawahara & Kawahara, 2008).

A substituição de dentes naturais por implantes osteointegráveis foi um grande avanço na medicina dentária. Foram feitos vários estudos e experiências clínicas que permitiram um consenso em relação a muitos critérios e técnicas de colocação de implantes, de forma a maximizar a sua estabilidade e função a longo prazo. A utilização de implantes dentários na reabilitação oral em pacientes total ou parcialmente edêntulos, ampliou bastante o objetivo da reabilitação dentária, criando assim opções adicionais de

tratamento em casos mais complexos nos quais a reabilitação anterior funcional era limitada ou inadequada (Steigenga, Al-Shammari, Nociti, Misch, Wang, 2003).

Os implantes tornaram-se a reabilitação mais moderna da medicina dentária e são os substitutos mais adequados para dentes perdidos. O implante é independente, não é preso aos dentes e por isso torna-se muito mais fácil de manter. Para pacientes que tenham perdido vários dentes, os implantes podem providenciar de volta o suporte e estética, restaurando assim a qualidade de vida e autoestima dos pacientes (Zohrabian, Sonick, Hwang, Abrahams, 2015).

A grande parte dos estudos relatadas demonstrou existir uma taxa de sucesso de mais de 90%, para implantes colocados em pacientes totalmente ou parcialmente desdentados. No entanto, esta taxa de sucesso varia consoante o paciente e o local onde o implante é colocado sendo que as taxas de sucesso são mais baixas para implantes colocados a nível maxilar do que para implantes colocados a nível mandibular (Steigenga et al., 2003). Isto significa que a densidade óssea é um dos fatores para sucesso dos implantes, sendo que foram registadas taxas de falha elevadas em regiões com osso de baixa qualidade, como por exemplo a região da maxila posterior (Steigenga et al., 2003).

Existem outros fatores que podem comprometer o sucesso dos implantes como: biocompatibilidade do material, o design e superfície do implante, a técnica cirúrgica aplicada, leito hospedeiro, condições de carregamento (Steigenga et al., 2003).

O volume ósseo que se encontra disponível tem também sido considerado um fator de extrema importância para se conseguir alcançar a previsibilidade do implante (Steigenga et al., 2003).

O grande objetivo da medicina dentária moderna é restaurar a normal função, estética, conforto, fala, independentemente da doença, lesão ou atrofia presentes no sistema estomatognático (Zohrabian et al., 2015). No entanto, quanto mais dentes um paciente tiver perdido, mais difícil irá ser a reabilitação desses espaços edêntulos (Zohrabian et al., 2015).

## **4.2. História da Implantologia**

O avanço que a implantologia teve deu-se, sobretudo, ao Professor Per-Ingvar Brånemark, quando juntamente com os seus colaboradores, ao estudar a microcirculação no osso através do osso usando câmaras de titânio inseridas na tíbia de coelhos debateu-se que estas ficavam de tal forma incorporadas no osso que estes dois componentes não se conseguiam separar, a menos que ocorresse uma fratura. O Professor Brånemark denominou esta união entre o osso e o titânio de “osteointegração”. Mais tarde, por volta dos anos 60, o Professor Brånemark estudou esta hipótese em cães, onde considerou que esta integração do osso ao implante poderia ser pertinente para suportar próteses dentárias a longo prazo (Brånemark, Brånemark, Rydevik, Myers, 2001; Karthik, Sivakumar, Sivaraj, Thangaswamy, 2013).

No ano de 1965, o Professor Brånemark, colocou os primeiros implantes de titânio, num paciente de 34 anos, onde o objetivo foi substituir dentes ausentes da mandíbula. Neste caso, foram colocados 4 implantes, que duraram mais de 40 anos (Gaviria, Salcido, Guda, Ong, 2014). Em 1976, foi comprovado, a nível histológico, o fenómeno da osteointegração por Schroeder. O Professor Brånemark, em 1977, publicou o primeiro artigo da implantologia moderna, onde foi relatado o primeiro estudo longitudinal a longo prazo, feito neste campo (Stanford, 2011)

Em 1982, a *US Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de implantes dentários de titânio (Gaviria et al., 2014). O titânio e as suas ligas é o material mais indicado a ser usado na substituição de raízes perdidas no osso humano alveolar, isto devido às suas propriedades: biocompatibilidade; resistência à corrosão e ausência de resposta inflamatória nos tecidos peri-implantares (Wilmowsky, Moest, Nkenke, Stelzle, Schlegel, 2014).

Antes de surgir a opção de tratamento com implantes, os pacientes eram reabilitados através de próteses removíveis (totais ou parciais) e próteses fixas (pontes suportadas por peças dentárias). Mas estas opções acabam por não ser o meio de tratamento mais adequado devido às próteses removíveis não serem toleradas por muitos pacientes e contribuírem para a perda de osso remanescente e as próteses fixas devido ao desgaste dos dentes pilares, acabando por se tornar um método pouco conservador (Lindh, Oliveira, Leles, Freire, Ribeiro-Rotta, 2014)

### 4.3. Importância da qualidade óssea

O termo “qualidade óssea” tornou-se popular no início da década de 1990, com diferentes definições dependendo do contexto que se tratava. Embora tenham sido descritos e classificados diferentes aspetos das características ósseas, não existe nenhuma definição exata da qualidade óssea. Originalmente, a qualidade óssea era considerada equivalente à densidade óssea (BMD). Lindh et al., (2004) frisou que densidade óssea e qualidade óssea não são sinónimos. Quando se fala em qualidade óssea estamos a referir-nos à densidade óssea, mas também ao tamanho do esqueleto ósseo, à arquitetura e orientação das trabéculas e às propriedades da matriz. A qualidade óssea não é apenas uma questão de conteúdo mineral, mas também de estrutura (Gulsahi, 2011).

Atualmente, a qualidade óssea é definida como a combinação de todas as características do osso que vão influenciar a sua resistência à fratura. Embora o papel de cada característica não seja completamente compreendido, a renovação óssea, a mineralização óssea, a matriz, a composição mineral, a microarquitettura e a vascularização estão entre as características enfatizadas (Aydin, Bulut, Bulut, 2017) (Figura 13).



Figura 13 – Esquema representativo das características do osso que influenciam a resistência à fratura (Adaptado de Aydin et al., 2017)

O termo de qualidade óssea é usualmente referenciado quando falamos de tratamento de implantes e em relatórios sobre o sucesso e insucesso dos implantes (Aydin et al., 2017).

Foi demonstrado que tanto a qualidade óssea como a quantidade de osso que se encontra disponível no local do implante são fatores de extrema importância para que ocorra o sucesso deste mesmo. Assim, a taxa de sucesso dos implantes depende em grande parte do volume e qualidade de osso circundante. Por isso, é crucial analisar qual é a quantidade e qualidade óssea disponível quando estamos a planear o tratamento com implantes (Aydin et al., 2017).

A quantidade óssea existente na mandíbula é dividida em cinco grupos que têm por base as diferentes taxas de reabsorção óssea do formato residual da mandíbula após a extração de um dente (Ribeiro-Rotta, Lindh, Pereira, Rohlin, 2011).

Formas características resultam do processo de reabsorção de todos os estágios de atrofia da crista alveolar. Num osso que é pouco denso torna-se difícil de obter uma ancoragem ao implante. A densidade e o volume ósseo suficientes são por isso fatores de extrema importância para se conseguir garantir o sucesso do implante (Aydin et al., 2017).

De acordo com Lekholm e Zarb, a qualidade óssea pode ser classificada em quatro grupos de acordo com a proporção e estrutura do tecido ósseo compacto e trabecular, designando-se por: grupos 1-4 ou tipo I a IV (Índice de Qualidade Óssea-BQI) (Yuan, 2020) (Figura14).

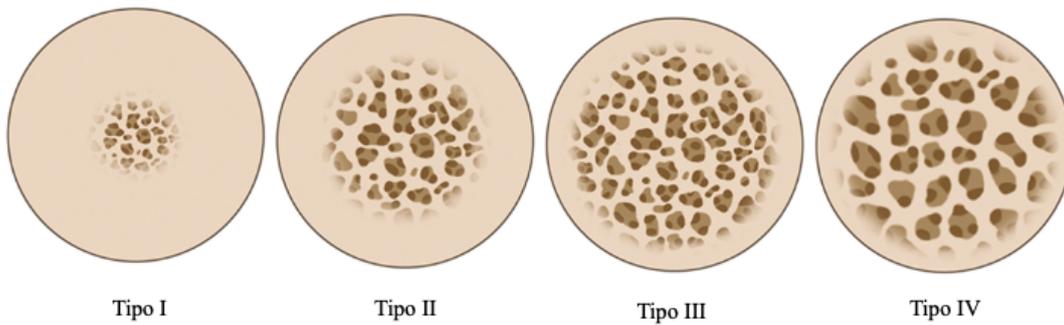


Figura 14 – Classificação de Lekholm e Zarb da quantidade óssea alveolar (Adaptado de: Yuan, 2020)

Tipo I: osso cortical homogêneo

Tipo II: osso cortical espesso com cavidade medular

Tipo III: osso cortical delgado com osso trabecular denso e boa resistência

Tipo IV: osso cortical muito fino e com osso trabecular com baixa densidade e pouca resistência

Esta classificação avalia a qualidade óssea com base na densidade e classifica a quantidade de osso alveolar residual encontrado nas regiões anteriores da mandíbula (Yuan, 2020).

Atingir a estabilidade inicial do implante é um dos critérios fundamentais para se obter a osteointegração. Em ossos que não são muito densos, é muitas vezes difícil de obter a ancoragem necessária do implante. Este acontecimento verifica-se no osso tipo IV, onde a falta de estabilidade resulta em menores taxas de sucesso, que variam entre 50% a 94% (Martinez & Lazzara, 1991) (Figura 15).

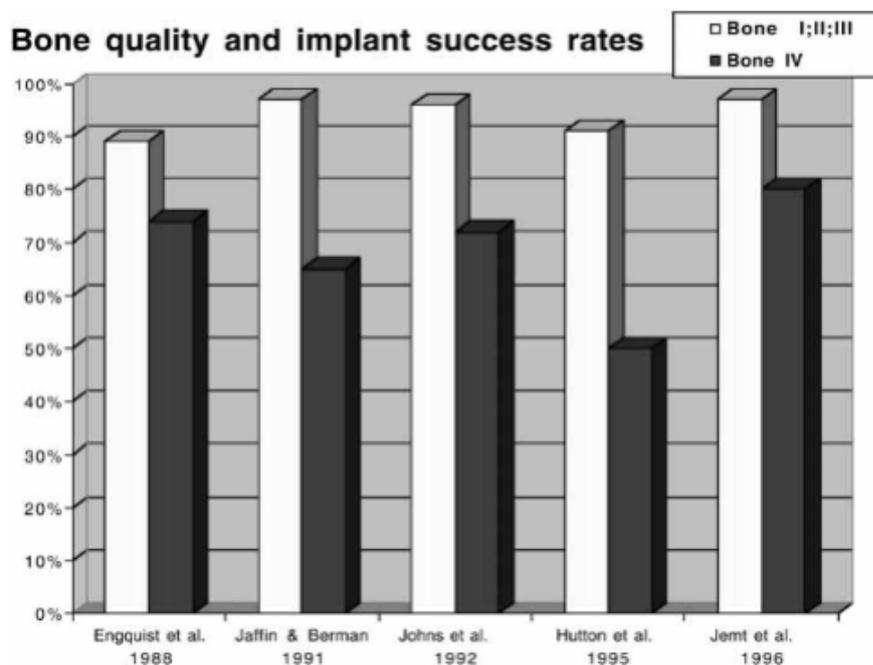


Figura 15 – Taxas de sucesso do implante em relação à qualidade óssea (Martinez & Lazzara, 1991)

Lekholm e Zarb propuseram outra classificação, que é uma das classificações mais conhecidas para analisar a anatomia da mandíbula, com base no volume de osso disponível para o tratamento de implantes dentários. Esta classificação baseia-se nos graus de atrofia do osso maxilar e mandibular (Figura 16). No entanto, esta classificação descreve apenas as mudanças na forma da mandíbula e não permite avaliar a estrutura óssea cortical e trabecular (Yuan, 2020).



Figura 16 – Classificação de Lekholm e Zarb.

(a) Osso alveolar sem reabsorção; aumento gradual da reabsorção óssea alveolar (b, c); reabsorção do osso basal (d, e) (Adaptado de Yuan, 2020)

Existem outros métodos de classificação que também são recomendados, como a classificação de Misch (Aydin et al., 2017).

Mais tarde, em 1988, Misch preconizou que a densidade óssea se encontra nas regiões edêntulas dos maxilares em quatro grupos, de acordo com as características macroscópicas do osso cortical e trabecular, juntamente com a sensação tátil (D1-D4) (Aydin et al., 2017) (Tabela 5).

Atualmente, esses dados foram usados para comparar a localização anatômica e imagens radiográficas. De acordo com a classificação de Misch, na prática clínica atual, a densidade óssea pode ser avaliada em cortes transversais de TCFC (Aydin et al., 2017) (Figura 17).

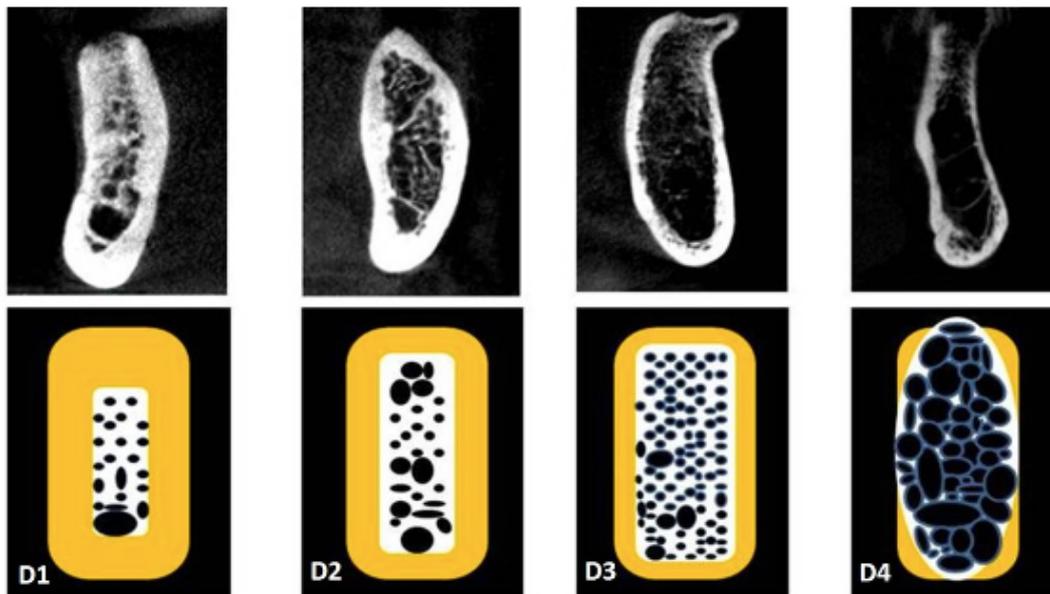


Figura 17 – Classificação de Misch.

D1: Composto maioritariamente por osso cortical denso; D2: osso cortical espesso, denso a poroso circundando o osso trabecular grosso; D3: Osso trabecular fino central, circundado por camada porosa e mais fina de osso cortical; D4: Padrão trabecular fino com a menor densidade; a camada cortical é muito fina, se presente (Aydin et al., 2017)

Tipo de osso de acordo com a densidade óssea	Localização habitual	Sensação tátil
D1	Zona anterior da mandíbula – 6% Zona posterior da mandíbula – 3%	Perfuração de Carvalho
D2	Zona anterior da mandíbula – 66% Zona posterior da mandíbula – 50% Zona anterior da maxila – 25%	Perfuração de pinheiro
D3	Zona anterior da maxila – 65% Zona posterior da maxila – 50%	Perfuração de madeira de balsa
D4	Zona posterior da maxila – 40%	Perfuração de esferovite

Tabela 5 – Localizações comuns e sensação tátil, aquando da perfuração do osso com a broca dos 4 tipos de osso, de acordo com Misch (Adaptado de Cavallaro et al., 2009; Misch, 2005)

O tipo de osso D1 é maioritariamente encontrado em zonas anteriores da mandíbula reabsorvidas. Este tipo é o que garante a estabilidade primária mais elevada e a melhor osteointegração do implante. O tipo de osso D2 é o mais frequente encontrado na região da mandíbula anterior, seguido pela mandíbula posterior. O tipo D2 tem uma

boa estabilidade primária, boa cicatrização da interface do implante e uma osteointegração previsível. O osso D3 é encontrado nas regiões anteriores e posterior da maxila e mandíbula, sendo que este tipo de osso é mais fraco em comparação com o D2. Também existe um contato osso-implante menos favorável e um maior risco de falha do implante. O tipo de osso D4 é maioritariamente encontrado na região posterior da maxila e raramente se observa na mandíbula (Figura 18). O contato osso-implante após a colocação inicial do implante é desfavorável na maioria das situações e, portanto, a possibilidade de se conseguir atingir a estabilidade primária é muito escassa. As falhas de implantes foram relatadas em maior quantidade neste tipo de osso (Aydin et al., 2017).

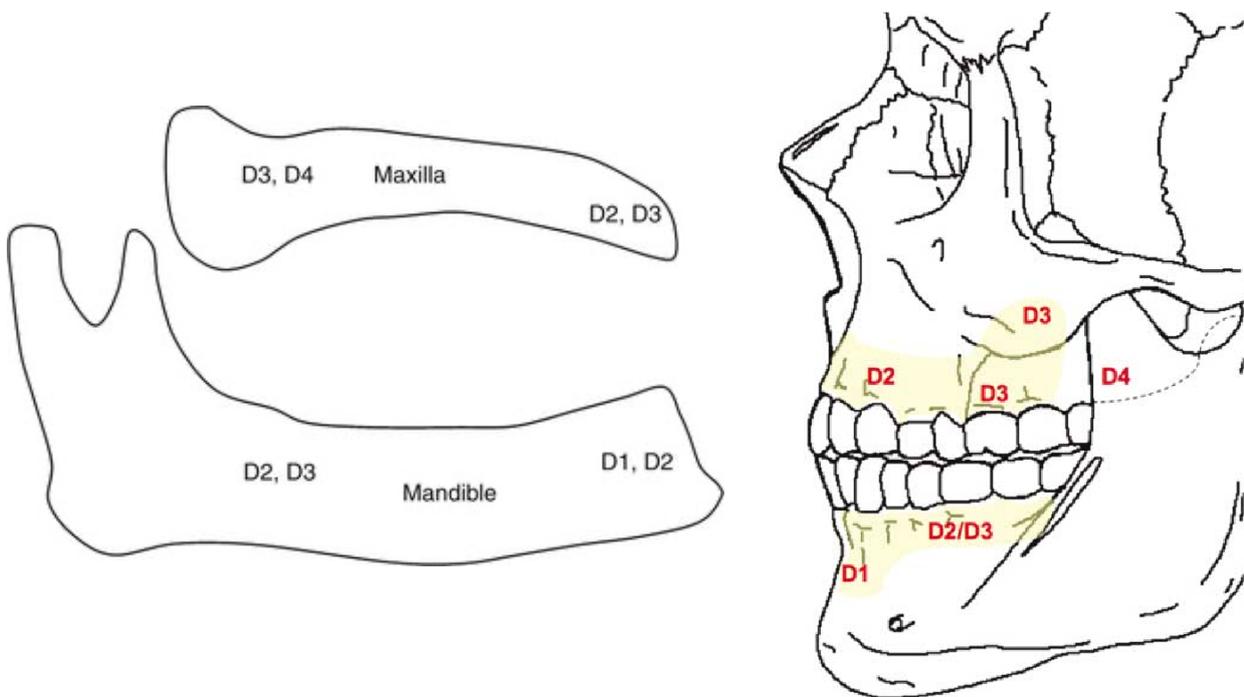


Figura 18 – Diagrama dos locais da mandíbula com diferentes densidades ósseas segundo a classificação de Misch (Chugh et al., 2013).

Existem exames radiográficos que nos ajudam a avaliar a quantidade de osso presente. O melhor exame que podemos executar é a tomografia computadorizada (TC) dado que é o exame que proporciona o melhor sistema radiográfico para a análise morfológica e qualitativa do osso residual. Este exame permite uma melhor avaliação dos locais onde colocar o implante e também uma ilustração da interface do osso-implante com maior detalhe (Sakka & Coulthard, 2009). O software da tomografia

computorizada facilita a avaliação da densidade óssea devido às unidades Hounsfield (HU), que se referem à densidade das estruturas na imagem: osso cortical muito denso (600 HU); osso cortical-esponjoso (400-600 HU); osso cortical-esponjoso de baixa densidade (200 HU). As unidades CT Hounsfield são apenas úteis para determinar a densidade óssea se existir uma referência padrão. A nível clínico, a densidade óssea é avaliada através da percepção tátil no momento de preparação do local onde se irá posteriormente colocar o implante (Martinez & Lazzara, 1991).

A nível de regiões que têm menos qualidade de osso, a zona posterior da maxila tem uma qualidade óssea inferior em comparação com as outras regiões porque existe uma fina camada de osso cortical que circunda o osso trabecular menos denso, o que vai afetar a taxa de sobrevivência do implante que é colocado nesta região. Relatos clínicos mostram que o implante colocado na mandíbula tem uma maior taxa de sobrevivência do que aqueles que são colocados na maxila. Neste caso, a qualidade óssea é considerada a principal causa desta diferença (Lemos et al., 2021).

O conceito bem aceite de osteointegração, que se define pela ancoragem direta dos implantes ao osso circundante, é uma boa indicação do sucesso clínico desta reabilitação. A criação e manutenção da osteointegração depende, portanto, da compreensão de cura, reparo e remodelação do tecido ósseo. A quantidade e qualidade de osso disponível está altamente relacionado ao tipo de técnica cirúrgica e ao tipo de implante, sendo que ambos os fatores desempenham um papel crucial no sucesso da cirurgia de implantes. A densidade óssea tem, portanto, uma grande influência na estabilidade primária, que é fulcral para determinar o sucesso do implante. Esta é bem conhecida pelos médicos dentistas e é considerada um fator de extrema importância na área da implantologia (Sakka & Coulthard, 2009).

#### **4.4. Fatores de insucesso nos implantes dentários**

A osteointegração, definida como uma ancoragem direta da fixação do implante ao osso circundante, é um dos fatores mais importantes para se conseguir alcançar o sucesso clínico a longo prazo. Embora as taxas de sucesso dos implantes dentários sejam altas, ainda se verificam falhas (Mangano et al., 2016; Sakka, Baroudi, Nassani, 2012).

Segundo Esposito e colaboradores, as complicações relacionadas aos implantes podem dividir-se em: falhas iatrogénicas; falhas mecânicas; falhas biológicas e complicações relacionadas à adaptação inadequada por parte do paciente (Martinez & Lazzara, 1991) (Tabela 6).

<b>Falhas dos Implantes</b>
Falhas biológicas: falha precoce e falha tardia
Falhas mecânicas: fratura do implante e supraestruturas
Falhas iatrogénicas: osteointegração é alcançada mas devido a ocorrer um alinhamento incorreto este é excluído
Adaptação inadequada, insatisfação estética por parte do paciente, problemas psicológicos e fonéticos

Tabela 6 – Falhas dos implantes dentários (Adaptado de Esposito et al., 1998)

A falha biológica que acontece ao implante pode definir-se como a incapacidade que o tecido teve em estabelecer ou manter a osteointegração. Estas falhas podem ser classificadas como precoces/primárias (quando ocorre a falha em estabelecer a osteointegração) ou tardias/secundárias (quando ocorre a falha em manter a osteointegração). Para diferenciar falhas precoces de tardias define-se o grupo precoce como aqueles implantes que foram removidos antes da reabilitação protética e tardios aqueles que foram removidos após ter-se realizado a reabilitação protética. As falhas precoces que são determinadas pela perda óssea mínima são predominantes no sexo feminino e em pacientes mais jovens. Segundo um estudo de Manor et al., as causas mais comuns de falhas tardias de implantes foram as perimplantites, a sobrecarga do implante e fratura (Martinez & Lazzara, 1991) (Figura 19).

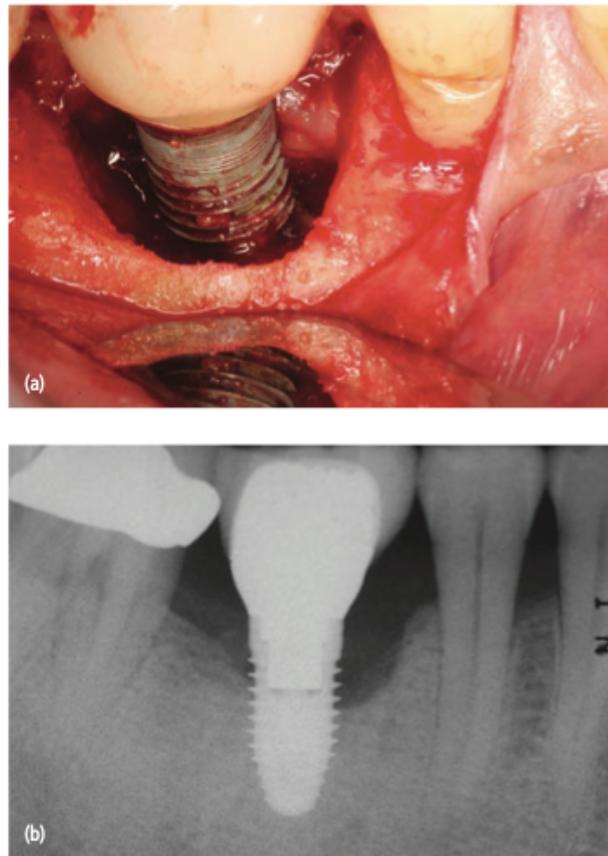


Figura 19 – Peri-implantite. (a) Implante afetado pela peri-implantite; (b) Radiografia periapical do implante apresentado na figura (a) (Rose&Mealey, 2010)

A nível das falhas precoces, a principal causa foi a falta de osteointegração, causada pela incapacidade de se estabelecer um contato próximo entre o osso e o implante. Esta falta de osteointegração deve-se devido à falta de aposição óssea e formação de tecido cicatrizante entre a superfície do implante e o osso envolvente. Esposito e colaboradores, observaram que a qualidade e quantidade óssea juntamente com o trauma cirúrgico foram as principais causas da falha dos implantes (Palma-Carrió, Maestre-Ferrín, Peñarrocha-Oltra, Peñarrocha-Diago, Peñarrocha-Diago, 2011).

A nível das complicações mecânicas, estas estão relacionadas com a estrutura e componentes dos implantes, com o diâmetro, comprimento e características da sua superfície (Esposito, Hirsch, Lekholm, Thomsen, 1998; Tsolaki, Madianos, Vrotsos, 2009).

Tanto o comprimento (que pode ir de 6mm a 20mm) como o diâmetro (que varia de 3mm a 7mm) influenciam a distribuição do stress na interface que se forma osso-implante, e a taxa de sobrevivência do implante. De acordo com alguns estudos, quanto menor for o comprimento do implante, menor será a taxa de sobrevivência. Isto pode ser explicado pelo facto de existir um menor contato osso-implante e conseqüentemente uma menor estabilidade. o diâmetro do implante é selecionado de acordo com a quantidade e qualidade de osso que se encontra no paciente. Um implante com um maior diâmetro vai permitir uma interação maior com o osso o que permite resistir melhor a cargas verticais (Gaviria et al., 2014; Vargas et al., 2013).

Segundo os critérios que foram propostos por Albrektsson e colaboradores, em 1986, o fracasso do implante é considerado quando as seguintes situações acontecem: implante apresenta mobilidade e uma perda óssea vertical de mais de 0,2mm após o 1º ano de carga; se existir evidencia de uma imagem radiográfica compatível com peri-implantite, e se o doente apresentar sinais clínicos irreversíveis como parestesia, neuropatias e infecção e sinais persistentes como dor (Albrektsson, Zarb, Worthington, Eriksson, 1986; Karthik et al., 2013; Sakka et al., 2012).

No que toca às características da superfície do implante, um dos principais objetivos é diminuir o tempo da osteointegração através do controlo de certas propriedades que influenciam a resposta óssea e tecidual do implante. Estas propriedades são: a topografia; rugosidade (estudos têm vindo a provar que os osteoblastos aderem mais rapidamente a superfícies que tenham uma rugosidade elevada); a existência de impurezas; composição química da superfície do implante; presença de metal e compostos não metálicos e espessura do filme de óxido de titânio (Gaviria et al., 2014). A composição química da superfície do implante pode ser modificada pela adição de partículas inorgânicas, como é o caso do fosfato de cálcio, ou de partículas orgânicas como fatores de crescimento (Gaviria et al., 2014).

#### **4.5. Ação da vitamina D no mecanismo ósseo**

Alguns fatores que causam a falha precoce dos implantes são diabetes, o uso de tabaco, história de periodontite, comprimento e diâmetro do implante, reação a corpo estranho e necrose óssea localizada. Esta necrose óssea acontece devido à produção de

calor durante a preparação do osso ou substituição do implante (Hakim, Ghasemi, Bashar, Dortaj, 2021; Pellegrini et al., 2018).

Apesar disto tudo, as falhas precoces dos implantes ocorrem mesmo quando os materiais ideais são utilizados, quando os protocolos cirúrgicos ou técnicas cirúrgicas são rigorosamente seguidos e a quantidade/qualidade óssea no local recetor é suficiente. Isto indica que existem fatores de risco específicos relacionados ao paciente, que leva a uma investigação sobre os mecanismos reguladores que controlam o metabolismo ósseo, a remodelação e o turnover ósseo. Alguns desses fatores, especialmente o déficit de vitamina D, podem desempenhar um papel crucial no desenvolvimento de falhas precoces dos implantes. A identificação destes fatores de risco sistêmicos é de extrema importância para se conseguir reduzir estas falhas (Hakim et al., 2021).

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que promove a absorção do cálcio no intestino e regula a homeostase do cálcio e fosfato nos tecidos, sendo por isso essencial no metabolismo ósseo, e na mineralização dos ossos e dentes (Mangano et al., 2018).

Apesar da importância que a vitamina D tem no metabolismo ósseo, poucos são os estudos clínicos que até agora investigaram os efeitos que o déficit da vitamina D tem na osteointegração e regeneração óssea. Isto possivelmente deve-se ao fato de muitos fatores poderem determinar o sucesso e insucesso dos implantes dentários (Gilaberte et al., 2011; Mangano et al., 2018).

A vitamina D pode estimular a formação de novo osso e aumentar o contato entre o osso e a superfície do implante. Kelly e colaboradores, demonstrou que a deficiência da vitamina D pode comprometer de forma significativa a formação da osteointegração de implantes em ratos. Os resultados de um outro estudo experimental, também em ratos, demonstraram que a deficiência de vitamina D pode prejudicar a formação do osso peri-implantar e que a normalização dos níveis de vitamina D através da suplementação estimulou a formação de novo osso. Um estudo feito em ratos por Zhou e colaboradores, demonstrou que houve um aumento da osteointegração nos ratos onde foi administrado suplementos de vitamina D (Mangano et al., 2018).

Contudo, ainda existe um número muito pequeno de estudos experimentais que tentou investigar os efeitos da vitamina D na osteointegração de implantes, sendo que muitos destes estudos foram realizados em modelos animais e muitos poucos em humanos. A maior parte desses estudos aparenta indicar que existe um efeito positivo da vitamina D na osteointegração. Contudo, até aos dias de hoje, ainda não está totalmente clara a relação da vitamina D com o metabolismo ósseo, a falha precoce de implantes dentários bem como o efeito positivo da suplementação de vitamina D na cicatrização do tecido ósseo peri-implantar (Fretwurst et al., 2016; Mangano et al., 2018).

Em 2019, Mangano e colaboradores, publicaram um estudo retrospectivo onde cerca de 1,625 implantes foram investigados em 915 pacientes. Até hoje, este representa o maior estudo feito sobre como é que a vitamina D influencia na falha precoce dos implantes. A taxa da falha dos implantes foi recolhida juntamente com alguns dados sobre outras complicações que também afetam a perda dos implantes, tais como o tabagismo e periodontite. Neste estudo foi reportado que o tabaco é responsável por aumentar significativamente a falha dos implantes tal como a doença periodontal. A nível da vitamina D, os níveis séricos da vitamina D na população geral eram de 29,9 ng/mL. Em pacientes nos quais ocorreu a falha precoce do implante, o nível médio sérico de vitamina D foi de 25,5. Foi relatado também que a incidência em pacientes cujos níveis de vitamina D no sangue eram superiores a 30 ng/mL foi bastante baixa. Já nos pacientes que apresentavam níveis séricos insuficientes de vitamina D (10-30 ng/mL) a falha precoce foi quase o dobro (Fretwurst et al., 2016; Mangano et al., 2018).

Este estudo propõe que o défice de vitamina D no sangue pode estar relacionada com o aumento da incidência da falha precoce dos implantes. No entanto, não houve dados estatisticamente significativos entre as diferenças dos três grupos. À luz disto, a administração da vitamina D nas semanas anteriores à colocação de um implante dentário pode ser útil, especialmente em pacientes que apresentem um défice de vitamina D severo. Nestes pacientes em questão, a suplementação de vitamina D deve ser mantida ao longo de toda a vida, a fim de garantir que exista uma boa remodelação óssea ao redor do implante (Mangano et al., 2018).

#### **4.6. Como é que a vitamina D atua no metabolismo ósseo**

A vitamina D é uma vitamina que só se consegue obter através da alimentação, onde são poucos os alimentos que contêm esta vitamina, como por exemplo o peixe, e através da radiação B (UVB), que é a principal fonte de vitamina D, sendo responsável por 90% da reposição no nosso corpo (Chang & Lee, 2019). O colecalciferol (vitamina D3), é de origem animal e o ergocalciferol (vitamina D2) é de origem vegetal. O precursor semelhante ao colesterol, o 7-desidrocolesterol, pode ser convertido nas células epidérmicas da pele em pré vitamina D, que se isomeriza em vitamina D3. Ambas as vitaminas D3 e D2 são biologicamente inativas, e tornam-se ativas através da conversão enzimática. Primeiro, irá sofrer uma hidroxilação no fígado pela 25-hidroxilase para 25(OH)D (calcidiol), que é a principal forma circulante de vitamina D, parcialmente hidrossolúvel, com uma semivida de 2 a 3 semanas. De seguida, irá ocorrer a conversão nos rins através de uma hidroxilação de 1-alfa-hidroxilase para formar a dihidroxivitamina D (1,25(OH)2D/calcitriol), que é a forma ativa da vitamina D, com uma semivida de 4 a 6h (Gilaberte et al., 2011).

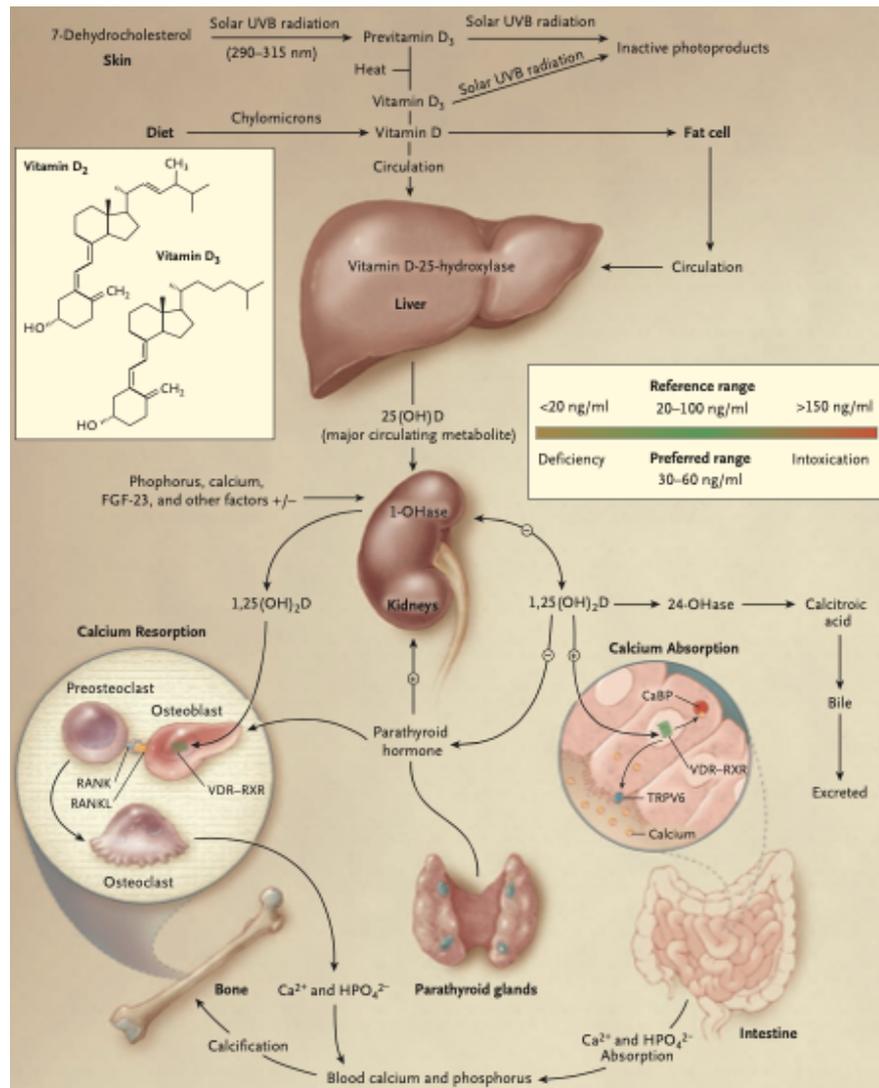


Figura 20 – Demonstração do metabolismo da vitamiã D (McKenna & Murray, 2014)

Todo este processo é impulsionado pela hormona da paratiroide (PTH) e outros mediadores, incluindo a hormona do crescimento. A hidroxilação da 1-alfa-hidroxilase também ocorre noutros locais, como os macrófagos alveolares, osteoblastos, gânglios linfáticos, placenta e cólon. O 1,25(OH)<sub>2</sub>D funciona através de um recetor de vitamina D, o VDR, que é expresso em células nucleadas. O seu papel biológico mais importante é promover a diferenciação de enterócitos e promover a absorção intestinal de cálcio, facilitando assim a homeostase de cálcio. Quando se dá a hipocalcemia, o nível plasmático de cálcio ionizado cai e esse acontecimento é detetado pela paratiroide. A PTH é secretada pela glândula da paratiroide, que estimula a 1-alfa-hidroxição a produzir mais 1,25(OH)<sub>2</sub>D nos rins, através da 25(OH)D circulante. O aumento da

1,25(OH)<sub>2</sub>D aumenta o transporte de cálcio dentro dos intestinos, ossos e rins e regula ainda a atividade dos osteoblastos e osteoclastos. À medida que o cálcio plasmático volta ao normal, a secreção adicional da PTH diminui (Chang & Lee, 2019) (Figura 20).

Este ciclo fisiológico da vitamina D e do cálcio demonstra que a suficiente circulação de 25(OH)D é essencial para garantir tanto a síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D como os níveis de cálcio plasmático adequados. No entanto, o déficit de vitamina D pode resultar da circulação inadequada de 25(OH)D, o que vai diminuir a síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D e por sua vez a absorção de cálcio, elevando os níveis de PTH (Chang & Lee, 2019).

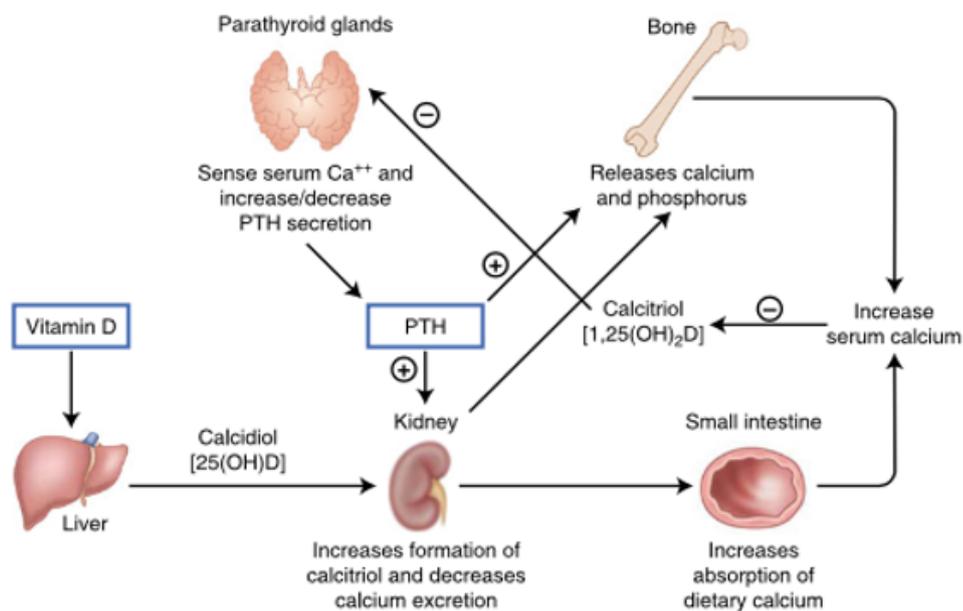


Figura 21 – Ilustração do papel fisiológico da PTH e manutenção dos níveis de cálcio (Wimalawansa, 2012)

A deficiência grave em vitamina D pode causar raquitismo em bebês ou crianças, e osteomalacia em adultos. No entanto, a deficiência subclínica de vitamina D é mais prevalente e pode estar associada à osteoporose e mais incidência de queda ou fraturas. Tanto a infância como a adolescência são períodos críticos para a deposição óssea mineral (Narvaez, Maldonado, Guerrero, Messina, Rios, 2020).

Existem certas situações, onde o risco de déficit de vitamina D é maior e se justifica a medição dos níveis séricos de vitamina D de uma forma rotineira (Narvaez et al., 2020) (Tabela 7).

Fatores de Risco de Déficit de vitamina D				
<b>Síntese cutânea inadequada de vitamina D:</b> → Idade (Crianças, adolescentes e idosos) → Obesidade → Bloqueio dos raios ultravioleta (uso de roupa, protetor solar) → Fatores relacionados com a localização geográfica → Peles mais escuras	<b>Dieta inadequada de alimentos ricos em vitamina D:</b> → Pessoas vegetarianas, com desordens alimentares (anorexia, bulimia) → Síndrome da malabsorção (doentes portadores de doença de Crohn, doença celíaca)	<b>Fatores perinatais:</b> → Déficit de vitamina D na gravidez: → Parto prematuro; → Recém-nascido apenas amamentado além dos 6 meses	<b>Desordens Genéticas ou Endócrinas:</b> → Doença renal ou hepática crônica; → Hiperparatireoidismo, diabetes mellitus e déficit da hormona de crescimento	<b>Medicamentos:</b> → Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, topiramato) → Agentes anti-retrovirais → Agentes antifúngicos azólicos (cetoconazol) → Glucocorticoide

Tabela 7 – Fatores de risco associados ao déficit de vitamina D (Adaptado de: Narvaez et al., 2020)

Em suma, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D está envolvida nos processos de regulação, de reabsorção, de formação e mineralização óssea. Esta exerce um efeito no metabolismo ósseo, através de uma interação direta com os osteoblastos e indiretamente influenciando a produção da hormona da paratiroide (PTH). Estas duas interações combinadas com a influência que tem no intestino, na medida de aumentar a absorção de cálcio e fosfato, ajuda a regular a homeostase do cálcio e do fosfato no organismo (Bryce & MacBeth, 2014)

Níveis reduzidos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode levar a que haja uma absorção errada do cálcio e do fosfato no intestino delgado, o que por sua vez leva a que ocorra uma deficiente absorção. Para além disto, a redução de 1,25(OH)<sub>2</sub>D vai estimular o aumento da atividade dos osteoblastos, o que pode resultar numa reabsorção óssea e diminuição da densidade óssea mineral (Bryce & MacBeth, 2014; Narvaez et al., 2020).

A 1,25(OH)<sub>2</sub>D vai levar a que o cálcio intestinal seja absorvido. Sem esta vitamina, apenas 10-15% do cálcio da dieta e cerca de 60% do fósforo são absorvidos. Se os valores desta vitamina estiverem normais, a absorção de cálcio e fósforo aumenta significativamente. A nível do osteoblasto, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D interage com o recetor da vitamina D, o que vai induzir os monócitos imaturos a transformarem-se em osteoblastos maduros, que por sua vez dissolvem a matriz e mobilizam o cálcio e outros minerais do esqueleto ósseo (Bryce & MacBeth, 2014).

Compreender as relações diretas e indiretas da vitamina D no osso é um assunto complexo. As células ósseas que contribuem para a formação e manutenção do esqueleto ósseo respondem diretamente ao 25(OH)D circulante e ao 1,25(OH)<sub>2</sub>D, tanto o circulante como o produzido de forma endógena. Atingir um nível ideal de vitamina D ainda permanece um tema em debate, mas manter um nível ideal de 25(OH)D é algo seguro e eficaz (Narvaez et al., 2020).



### III. CONCLUSÃO

Nos dias de hoje, existe uma carência notória de vitamina D na população, o que se deve principalmente à falta de exposição solar associada ao estilo de vida e uma incorreta alimentação. A maior fonte de vitamina D é obtida através da exposição solar, mais especificamente à radiação UVB, que é influenciada por vários fatores como: latitude, tempo de exposição solar bem como a hora do dia e estação do ano em que esta exposição acontece. Acoplado a isto, existe também o uso de protetor solar, que não permite uma correta absorção desta vitamina, reduzindo em cerca de 95%.

Poucos são os estudos onde se avalia o papel da vitamina D na osteointegração de implantes, e estes são realizados maioritariamente em animais. Embora a maior parte destes estudos tenham demonstrado que a vitamina D influencia de forma positiva o processo de cicatrização do tecido ósseo, ainda não é claro que a suplementação da vitamina D nos pacientes que apresentem déficit, promova e melhore a osteointegração de implantes dentários. Nos estudos apresentados, e que foram realizados em humanos, verificou-se uma melhoria na osteointegração nos pacientes que foram administrados com vitamina D, e que apresentavam déficit desta, antes da colocação do implante. Infelizmente, estes estudos não são suficientes para suportar esta hipótese.

É reconhecido que a vitamina D, mais concretamente a 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol), atua nos processos de: regulação, absorção, formação e mineralização óssea. A sua ação direta com os osteoblastos é fundamental, pois um déficit de vitamina D gera um aumento da atividade dos osteoblastos, o que pode levar a que haja uma reabsorção óssea e diminuição da densidade óssea mineral.

Existem estudos que apoiam o papel da vitamina D no metabolismo ósseo. No entanto, é sugerido que o déficit da vitamina D não é, provavelmente, o único fator que influencia a falha precoce dos implantes dentários. Ao invés de ser um fator individual que afete esta falha, é considerado que o déficit da vitamina D juntamente com outros fatores possam sim prejudicar a formação óssea e posterior falha da osteointegração.

Não existe ainda um consenso sobre a influência desta vitamina na osteointegração de implantes dentários e este ainda permanece um assunto bastante controverso. Por um lado, é aconselhada a exposição solar para se conseguir obter os níveis séricos de vitamina D ideais, mas, por outro lado, existe o risco de com essa exposição se desenvolver outras doenças como é o caso do cancro de pele. Existem várias evidências que indicam que níveis adequados de vitamina D pode ser a chave para impedir o aparecimento de diversas patologias. Deparamo-nos então com o conflito de tentar encontrar um equilíbrio, de maneira que os pacientes não corram qualquer risco adicional.

Teriam de ser realizados mais estudos para superar as falhas de informação sobre a hipótese de existir uma relação entre o défice de vitamina D e a falha precoce de implantes dentários.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

- Albrektsson, T, Zarb, G., Worthington, P., & Eriksson, A. R. (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 1(1), 11–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3527955>
- Albrektsson, Tomas, Dahlin, C., Jemt, T., Sennerby, L., Turri, A., & Wennerberg, A. (2014). Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 16(2), 155–165. <https://doi.org/10.1111/cid.12142>
- Alghamdi, H. S., & Jansen, J. A. (2020). The development and future of dental implants. *Dental Materials Journal*, 39(2), 167–172. <https://doi.org/10.4012/dmj.2019-140>
- Alves, M., Bastos, M., Leitão, F., & Marques, G. (2014). *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo Vitamina D – importância da avaliação laboratorial*. 8(1), 32–39.
- Aydin, U., Bulut, A., & Bulut, O. E. (2017). Assessment of maxillary and mandibular bone quality. *European Congress of Radiology 2017, March*, 1–23. <https://doi.org/10.1594/ecr2017/C-219>
- Bell, N. H. (1998). Renal and nonrenal 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylases and their clinical significance. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13(3), 350–353. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.3.350>
- Bezerra, Y. V., Santiago, T. F. ;, & Araújo, I. A. C. V. M. A. (2018). A ATIVIDADE DA VITAMINA D NA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES – REVISÃO DE LITERATURA. *Unicatólicaquixada.Edu.Br*, 4, 2–7. <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/joac/article/view/2472>

- Bjelakovic, G., Glud, L. L., Nikolova, D., Whitfield, K., Wetterslev, J., Simonetti, R. G., Bjelakovic, M., & Glud, C. (2014). Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2011;(7):CD007470; PMID: 21735411]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD007470. 24414552
- Brånemark, R., Brånemark, P. I., Rydevik, B., & Myers, R. R. (2001). Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: A review. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 38(2), 175–181.
- Bryce, G., & MacBeth, N. (2014). 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), 328–332. <https://doi.org/10.1136/jrnms-100-328>
- Cannell, J. J., Hollis, B. W., Zasloff, M., & Heaney, R. P. (2008). Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(1), 107–118. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.1.107>
- Carleto, D., Sérgio, P., & Carlos, L. (2006). *Tecido ósseo : aspectos morfológicos e histofisiológicos Tecido ósseo Células do tecido ósseo*. 35(2), 191–198.
- Castro, L. C. G. de. (2011). O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 55(8), 566–575. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>
- Chang, S. W., & Lee, H. C. (2019). Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics and Neonatology*, 60(3), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>
- Choukroun, J., Khoury, G., Khoury, F., Russe, P., Testori, T., Komiyama, Y., Sammartino, G., Palacci, P., Tunali, M., & Choukroun, E. (2014). 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. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-13-00062>
- Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J., & Mady, L. J. (2012). Vitamin D: Metabolism. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 38(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.003>
- Chugh, T., Jain, A. K., Jaiswal, R. K., Mehrotra, P., & Mehrotra, R. (2013). Bone density and its importance in orthodontics. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 3(2), 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2013.01.001>
- Cosman, F., de Beur, S. J., LeBoff, M. S., Lewiecki, E. M., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2014). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*, 25(10), 2359–2381. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
- Cunha, K. A. Da, Magalhães, E. I. D. S., Loureiro, L. M. R., Sant'Ana, L. F. D. R., Ribeiro, A. Q., & Novaes, J. F. De. (2015). Calcium intake, serum vitamin D and obesity in children: Is there an association? *Revista Paulista de Pediatria*, 33(2), 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.001>
- Esposito, M., Hirsch, J. M., Lekholm, U., & Thomsen, P. (1998). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *European Journal of Oral Sciences*, 106(1), 527–551. <https://doi.org/10.1046/j.0909-8836..t01-2-.x>
- Fay, D. L. (1967). Principles of Bone Biology Second Edition 2VolSet. In *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952.
- Fretwurst, T., Grunert, S., Woelber, J. P., Nelson, K., & Semper-Hogg, W. (2016). Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *International Journal of Implant Dentistry*, 2(1), 4–9. <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0056-0>
- Garnero, P. (2017). The Utility of Biomarkers in Osteoporosis Management. *Molecular*

*Diagnosis and Therapy*, 21(4), 401–418. <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0272-1>

Gaviria, L., Salcido, J. P., Guda, T., & Ong, J. L. (2014). *Current Trends in Dental Morphology Research*.

Gilaberte, Y., Aguilera, J., Carrascosa, J. M., Figueroa, F. L., Romani De Gabriel, J., & Nagore, E. (2011). Vitamin D: Evidence and controversies. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 102(8), 572–588. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.03.015>

Gomes Almeida Russo, G. V. (2017). a Importância Da Vitamina D Na Sua Saúde: Uma Revisão De Literatura. *Revista Fluminense de Odontologia*. <https://doi.org/10.22409/ijosd.v2i46.340>

Guglielmotti, M. B., Olmedo, D. G., & Cabrini, R. L. (2019). Research on implants and osseointegration. *Periodontology* 2000, 79(1), 178–189. <https://doi.org/10.1111/prd.12254>

Gulsahi, A. (2011). Bone Quality Assessment for Dental Implants. *Implant Dentistry - The Most Promising Discipline of Dentistry*. <https://doi.org/10.5772/16588>

Hadjidakis, D. J., & Androulakis, I. I. (2006). Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092, 385–396. <https://doi.org/10.1196/annals.1365.035>

Hakim, L. K., Ghasemi, T., Bashar, S., & Dortaj, D. (2021). The Possible Role of Vitamin D Deficiency in Early Implant Failure. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6639523>

HILL, P. A. (1992). Bone remodelling. *British Dental Journal*, 172(6), 235–242. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4807835>

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice

- guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4), 1080–1086. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080s>
- Jayesh, R. S., & Dhinakarsamy, V. (2015). Osseointegration. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7(April), S226–S229. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.155917>
- Judas, F., Palma, P., Falacho, R. I., & Figueiredo, H. (2002). Estrutura e função do tecido ósseo. *Fisiologia Aviária Aplicada a Frangos de Corte*, 247–265.
- Karthik, K., Sivakumar, Sivaraj, & Thangaswamy, V. (2013). Evaluation of implant success: A review of past and present concepts. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 5(SUPPL.1), 117–120. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.113310>
- Kattimani, V. S., Kondaka, S., & Lingamaneni, K. P. (2016). Hydroxyapatite—Past, Present, and Future in Bone Regeneration. *Bone and Tissue Regeneration Insights*, 7, BTRI.S36138. <https://doi.org/10.4137/btri.s36138>
- Kawahara, H., & Kawahara, D. (2008). Part 1: The history and concept of implant. *The Institute of Clinical Materials*, 1–17.
- Kennel, K. A., Drake, M. T., & Hurley, D. L. (2010). Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(8), 752–758. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0138>
- Lee, N. K. (2010). Molecular Understanding of Osteoclast Differentiation and Physiology. *Endocrinology and Metabolism*, 25(4), 264. <https://doi.org/10.3803/enm.2010.25.4.264>
- Lemos, C. A. A., Verri, F. R., Noritomi, P. Y., Kemmoku, D. T., Souza Batista, V. E.

- de, Cruz, R. S., de Luna Gomes, J. M., & Pellizzer, E. P. (2021). Effect of bone quality and bone loss level around internal and external connection implants: A finite element analysis study. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 125(1), 137.e1-137.e10. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.06.029>
- Lichtenstein, A., Ferreira-Júnior, M., Sales, M. M., Aguiar, F. B. de, Fonseca, L. A. M., Sumita, N. M., & Duarte, A. J. S. (2013). Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 59(5), 495–506. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.002>
- Lim, K., & Thadhani, R. (2010). *Toxicidade da Vitamina D. 2002*, 39–60.
- Lindh, C., Oliveira, G. H. C., Leles, C. R., Freire, M. do C. M., & Ribeiro-Rotta, R. F. (2014). Bone quality assessment in routine dental implant treatment among Brazilian and Swedish specialists. *Clinical Oral Implants Research*, 25(9), 1004–1009. <https://doi.org/10.1111/clr.12221>
- Maia, A. A. A. N. (2019). O PAPEL DA VITAMINA D NA REMODELAÇÃO ÓSSEA EM IMPLANTOLOGIA. *ISSN 2502-3632 (Online) ISSN 2356-0304 (Paper) Jurnal Online Internasional & Nasional Vol. 7 No.1, Januari – Juni 2019 Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta*, 53(9), 1689–1699. [www.journal.uta45jakarta.ac.id](http://www.journal.uta45jakarta.ac.id)
- Mangano, F., Mortellaro, C., Mangano, N., & Mangano, C. (2016). Is Low Serum Vitamin D Associated with Early Dental Implant Failure? A Retrospective Evaluation on 1625 Implants Placed in 822 Patients. *Mediators of Inflammation*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5319718>
- Mangano, F., Oskouei, S. G., Paz, A., Mangano, N., & Mangano, C. (2018). 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. <https://doi.org/10.15171/joddd.2018.027>

- Marins, T. A. port., Galvão, T. de F. G., Korkes, F., Malerbi, D. A. ugust. C., Ganc, A. J. os., Korn, D., Wagner, J., Guerra, J. C. de C., Borges Filho, W. M. ende., Ferracini, F. T., & Korkes, H. (2014). Vitamin D intoxication: case report. *Einstein (São Paulo, Brazil)*, *12*(2), 242–244. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082014RC2860>
- Martinez, H., & Lazzara, M. D. P. M. R. C. R. (1991). *Review article Optimal implant stabilization in low density bone*. 423–432.
- Matheus, R., & Santos, C. (2017). *Papel do sistema RANKL/RANK/OPG como regulador-chave da remodelação óssea durante a movimentação ortodôntica*. 2011–2014.
- McKenna, M. J., & Murray, B. (2014). Vitamin D deficiency. *Endocrinology and Diabetes: A Problem-Oriented Approach*, *9781461486*, 293–304. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8684-8\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8684-8_23)
- Merheb, J., Temmerman, A., Rasmusson, L., Kübler, A., Thor, A., & Quirynen, M. (2016). Influence of Skeletal and Local Bone Density on Dental Implant Stability in Patients with Osteoporosis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *18*(2), 253–260. <https://doi.org/10.1111/cid.12290>
- Montanari, T. (2016). *Histologia: Texto, atlas e roteiro para aulas práticas*. In *Edição do autor*.
- Narvaez, J., Maldonado, G., Guerrero, R., Messina, O. D., & Rios, C. (2020). Vitamin d megadose: Definition, efficacy in bone metabolism, risk of falls and fractures. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, *12*, 105–115. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S252245>
- Neel, E. A. A., Aljabo, A., Strange, A., Ibrahim, S., Coathup, M., Young, A. M., Bozec, L., & Mudera, V. (2016). Demineralization–remineralization dynamics in teeth and bone. *International Journal of Nanomedicine*, *11*, 4743–4763. <https://doi.org/10.2147/IJN.S107624>

- Ogilvie, A., Frank, R. M., Benqué, E. P., Gineste, M., Heughebaert, M., & Hemmerle, J. (1987). The biocompatibility of hydroxyapatite implanted in the human periodontium. *Journal of Periodontal Research*, 22(4), 270–283. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1987.tb01585.x>
- Palma-Carrió, C., Maestre-Ferrín, L., Peñarrocha-Oltra, D., Peñarrocha-Diago, M. A., & Peñarrocha-Diago, M. (2011). Risk factors associated with early failure of dental implants. A literature review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 16(4), 2–5. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e514>
- Pellegrini, G., Francetti, L., Barbaro, B., & Fabbro, M. del. (2018). Novel surfaces and osseointegration in implant dentistry. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 9(4), e12349. <https://doi.org/10.1111/jicd.12349>
- Pinto, J. M. (2002). Factores de sucesso e insucesso. *Sucesso e Insucesso No Ensino Superior Português*, 121–141.
- Premaor, M. O., & Furlanetto, T. W. (2006). Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50(1), 25–37. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000100005>
- Ribeiro-Rotta, R. F., Lindh, C., Pereira, A. C., & Rohlin, M. (2011). Ambiguity in bone tissue characteristics as presented in studies on dental implant planning and placement: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 22(8), 789–801. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02041.x>
- Roberts, W. E., Epker, B. N., Burr, D. B., Hartsfield, J. K., & Roberts, J. A. (2006). Remodeling of Mineralized Tissues, Part II: Control and Pathophysiology. *Seminars in Orthodontics*, 12(4), 238–253. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2006.08.003>
- Rocha, L. M., Baldan, C. da S., Souza, A. L., Chaim, E. A., Pavin, E. J., & Alegre, S. M. (2017). Body composition and metabolic profile in adults with vitamin D

- deficiency. *Revista de Nutricao*, 30(4), 419–430. <https://doi.org/10.1590/1678-98652017000400002>
- Sakka, S., Baroudi, K., & Nassani, M. Z. (2012). Factors associated with early and late failure of dental implants. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 3(4), 258–261. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2012.00162.x>
- Sakka, S., & Coulthard, P. (2009). Bone quality: A reality for the process of osseointegration. *Implant Dentistry*, 18(6), 480–485. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3181bb840d>
- Santos, M. J., Fernandes, V., & Garcia, F. M. (2015a). Carência de Vitamina D numa População Hospitalar: Uma Fotografia pela Perspetiva Laboratorial. *Acta Médica Portuguesa*, 28(6), 726. <https://doi.org/10.20344/amp.6253>
- Santos, M. J., Fernandes, V., & Garcia, F. M. (2015b). Vitamin D insufficiency in a hospital population: A photograph from the laboratory perspective. *Acta Medica Portuguesa*, 28(6), 726–734. <https://doi.org/10.20344/amp.6253>
- Silva, H. T. G. (2014). *Atividade Osteoclástica na Superfície de Hidroxiapatite Nano e Micro Estruturada Modulada pela Presença de Inibidores da Bomba de Protões.*
- Smeets, R., Stadlinger, B., Schwarz, F., Beck-Broichsitter, B., Jung, O., Precht, C., Kloss, F., Gröbe, A., Heiland, M., & Ebker, T. (2016). Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *BioMed Research International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6285620>
- Stanford, C. M. (2011). *Oral & maxillofacial implants*. 26.
- Steigenga, J. T., Al-Shammari, K. F., Nociti, F. H., Misch, C. E., & Wang, H. L. (2003). Dental implant design and its relationship to long-term implant success. *Implant Dentistry*, 12(4), 306–317. <https://doi.org/10.1097/01.ID.0000091140.76130.A1>
- Stuani, A. S. S. (2012). *Avaliação da remodelação óssea após disjunção da sutura*

*palatina mediana experimental e laserterapia de baixa potência, em ratos Wistar.*  
1–180.

Terheyden, H., Lang, N. P., Bierbaum, S., & Stadlinger, B. (2012). Osseointegration - communication of cells. *Clinical Oral Implants Research*, 23(10), 1127–1135. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02327.x>

Tsolaki, I. N., Madianos, P. N., & Vrotsos, J. A. (2009). Outcomes of dental implants in osteoporotic patients. A literature review. *Journal of Prosthodontics*, 18(4), 309–323. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2008.00433.x>

Vargas, L. C. M., De Almeida, E. O., Rocha, E. P., Kina, S., Anchieta, R. B., Freitas, A. C., & França, F. M. G. (2013). Regular and switching platform: Bone stress analysis with varying implant diameter. *Journal of Oral Implantology*, 39(3), 326–331. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-10-00157>

Vrahnas, C., & Sims, N. A. (2020). Basic Aspects of Osteoblast Function. In *Contemporary Endocrinology*. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6_1)

Wada, T., Nakashima, T., Hiroshi, N., & Penninger, J. M. (2006). RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends in Molecular Medicine*, 12(1), 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2005.11.007>

Wilmowsky, C. von, Moest, T., Nkenke, E., Stelzle, F., & Schlegel, K. A. ndrea. (2014). Implants in bone: part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 18(3), 243–257. <https://doi.org/10.1007/s10006-013-0398-1>

Wimalawansa, S. J. (2012). Vitamin D in the new millennium. *Current Osteoporosis Reports*, 10(1), 4–15. <https://doi.org/10.1007/s11914-011-0094-8>

Yuan, Q. (2020). Dental Implant Treatment in Medically Compromised Patients. In *Dental Implant Treatment in Medically Compromised Patients*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-28557-9>

Zohrabian, V. M., Sonick, M., Hwang, D., & Abrahams, J. J. (2015). Dental Implants. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 36(5), 415–426. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2015.09.002>

Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H.-L., Peiris, M., & Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1177–1179. <https://doi.org/10.1056/nejmc2001737>