



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



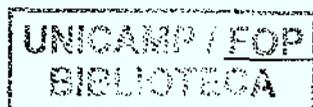
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Monografia de Final de Curso

Aluno: Edmilson Porreca

Orientador: José Ricardo de Albergária Barbosa

Ano de Conclusão do Curso: 2.009



TCC

EDMILSON PORRECA



1290004964

TCC/UNICAMP
P828i
FOP

INFLUÊNCIA DA HIPOVITAMINOSE **D** NO SUCESSO DE IMPLANTES OSSEOINTEGRÁVEIS

Monografia apresentada ao
Curso de Odontologia da
Faculdade de Odontologia
de Piracicaba - UNICAMP,
para a obtenção do título
de Cirurgião Dentista.

Orientador:

Profr. Dr. José Ricardo de Albergária Barbosa

PIRACICABA

2009

Unidade - FOP/UNICAMP

TCC/UNICAMP

P828i Ed.

Vol. Ex.

Tombo 4964

C D

Proc. 16P-134/10

Preço R\$ 11,00

Data 13/08/10

Reg. 772077

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**
Bibliotecária: Marilene Girello – CRB-8ª / 6159

Porreca, Edmilson.

P828i Influência da hipovitaminose D no sucesso de implantes
osseointegráveis. / Edmilson Porreca. -- Piracicaba, SP:
[s.n.], 2009.

35f.

Orientador: José Ricardo de Albergaria Barbosa.

Monografia (Graduação) – Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Osseointegração. 2. Implantes dentários
osseointegrados. I. Albergaria-Barbosa, José Ricardo de. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(mg/fop)

Dedico esse trabalho à minha família, amigos, e especialmente ao meu admirado professor orientador sem o qual não teria sido possível a realização do mesmo.

SUMÁRIO

	Página
Proposição.....	5
Resumo.....	5
Abstract.....	7
Introdução.....	9
Discussão.....	26
Conclusões.....	30
Referências Bibliográficas.....	31

PROPOSIÇÃO

Este estudo teve por objetivo efetuar a revisão crítica e a análise da literatura disponível acerca da influência da Hipovitaminose D no sucesso de implantes osseointegráveis.

RESUMO

A presença da vitamina D é essencial no processo de integração e neoformação óssea após o procedimento de implantodontia.

Fatores como desnutrição, exposição insuficiente à luz solar, absorção inadequada pelo organismo e desordens hereditárias podem contribuir para o insucesso da cirurgia de implantes, mesmo que tenham sido seguidos todos os protocolos referente à reabilitação oral mediante implantes.

Osteoindução é a formação de osso ectópico que se segue à implantação de matriz óssea alogênica desmineralizada (DABM) e que acredita-se ser secundária à liberação de fatores indutivos associados da matriz óssea. Para esclarecer o papel da vitamina D na osteoindução, implantou-se a matriz óssea alogênica desmineralizada (DABM) de ratos com deficiência de vitamina D (-D rats) em ratos normais (+D rats).

Devido ao fato de que a mitogênese e a osteocalcina pudessem estar envolvidas na osteoindução, as mesmas foram medidas.

A atividade mitogênica em extratos de matriz óssea alogênica mineralizada (ABM) e DABM de ambos os ratos +D e -D, foi determinada em um experimento que utiliza culturas de camada única de células embrionárias do crânio de galinhas.

Osteocalcina contida no soro e DABM foram medidas por ensaio radioimune. DABM de ratos -D não promoveram a osseoindução tão efetivamente quanto nos ratos +D.

A reabsorção da matriz implantada de ratos -D estava diminuída quando comparada com a reabsorção da matriz de ratos +D

($P < 0,01$), e o decréscimo foi atribuído ao decréscimo correspondente do número de osteoclastos nos implantes ($P < 0,02$).

A formação óssea ($P < 0,01$) e a total mineralização do implante ($P < 0,001$) foi significativamente menor nos implantes de ratos -D, e as reduções se devem ao declínio do número de osteoblastos ($P < 0,05$). A atividade mitogênica em DABM de ratos +D ficou apenas levemente menor se comparada com a atividade em ABM, mas a DABM de ratos -D continha uma significativa menor atividade ($P < 0,001$).

Nenhuma atividade mitogênica foi percebida em implantes de DABM de 8 ratos +D ou -D, três semanas após a colocação do implante. A osteocalcina foi significativamente mais alta em ratos -D se comparada com os ratos +D.

Em contraste, as concentrações de osteocalcina em DABM dos dois grupos de animais não foram significativamente diferentes entre os mesmos.

Estas descobertas indicam que a atividade osteoindutiva diminuída de DABM de ratos -D é resultado da deficiência de um ou mais fatores mitogênicos que são essenciais para induzir a proliferação e a diferenciação de células ósseas no sítio do implante, e que a osteocalcina não interfere neste processo.

ABSTRACT

The presence of vitamin D is essential in the integration process and new bone formation after the procedure implantation.

Factors such as malnutrition, inadequate exposure to sunlight, poor absorption by the body and inherited disorders can contribute to the failure of surgery for implants, which have been followed all protocols relating to oral rehabilitation with implants.

Osteoinduction is the formation of ectopic bone that follows implantation of demineralized allogeneic bone matrix (DABM) and is believed to be secondary to the release of associated inductive factors from bone matrix.

To clarify the role of vitamin D in osteoinduction, we implanted DABM from vitamin D-deficient rats (-D rats) into normal rats (+D rats).

Because mitogens and osteocalcin might be involved in osteoinduction, these were measured.

Mitogenic activity in extracts from mineralized allogeneic bone matrix (ABM) and DABM from both +D and -D rats was determined with an assay that utilizes monolayer cultures of embryonic chick calvarial cells.

Osteocalcin in serum and DABM was measured by radioimmunoassay. DABM from -D rats did not promote osteoinduction as effectively as DABM from +1 rats.

Resorption of implant matrix from -D rats was diminished compared with resorption of matrix from +D rats ($P < 0.01$), and the decrease was attributed to a corresponding decrease in the number of osteoclasts in the implants ($P < 0.02$).

Bone formation ($P < 0.01$) and total implant mineralization ($P < 0.001$) were significantly reduced in implants from -D rats, and the reductions corresponded with a decline in the number of osteoblasts ($P < 0.05$).

Mitogenic activity in DABM from +D rats was only slightly decreased as compared with activity in ABM, but DABM from -D rats contained significantly less activity ($P < 0.001$).

No mitogenic activity was identified in implants of DABM from either +D or -D rats 3 wk after implantation. Serum osteocalcin was significantly higher in -D as compared with +D animals.

In contrast, the concentrations of osteocalcin in DABM from the two groups of animals were not significantly different from each other.

These findings indicate that the diminished osteoinductive activity of DABM from -D rats results from deficiency of one or more mitogenic factors that are essential for inducing the proliferation and differentiation of bone cells at the implant site and that osteocalcin does not play a role in this regard.

INTRODUÇÃO

Atualmente, ainda há uma percentagem significativa de fracassos de implantes na prática clínica, causando transtornos para o profissional e para o paciente. Múltiplos fatores podem participar da etiologia das falhas em implantes orais; temos como possíveis causas fatores relacionados ao hospedeiro, à cirurgia e à restauração protética.

O fracasso de um implante consiste na falha total do implante em cumprir seu propósito funcional (El Askary et al.10, 1999). O sucesso ou o fracasso de um implante depende basicamente da saúde sistêmica e local do indivíduo, dos seus hábitos e da condição cirúrgica em que o procedimento foi executado.

Podemos alistar as principais causas relacionados aos insucessos na terapia com implantes ocorridos durante o período de osteointegração. São as seguintes:

1 Condição Sistêmica

1.1 Osteoporose

A osteoporose é uma desordem esquelética na qual decresce a densidade e a massa óssea, há uma deterioração micro arquitetural elevada e suscetibilidade a fraturas (Uddo27, 2004). Depois dos 60

anos de idade quase um terço da população têm esta disfunção; ela ocorre duas vezes mais nas mulheres do que nos homens. Sendo comum nas mulheres na pós menopausa e naquelas que sofreram ovariectomia (Dao et al.8,1993; Misch20, 2000).

É considerada como uma contra-indicação relativa para a terapia com implantes osteointegrados, pois a diminuição da densidade óssea afeta substancialmente o contato implante/osso. O planejamento da terapia com implantes para pacientes com osteoporose é diferenciado. O *design* do implante deve proporcionar uma maior ancoragem e deve possuir tratamento de superfície para aumentar a densidade e o contato ósseo. É esperado um período de cicatrização mais longo e a carga deve ser progressiva (Misch20, 2000).

Já Dao et al.8 (1993) relatam que o fato de a osteoporose ser diagnosticada em um local do esqueleto não quer dizer que todos os ossos serão afetados. Desta forma, os autores recomendam a análise óssea do local em que se pretende colocar o implante. Além disso, em sua pesquisa não foi encontrada qualquer relação entre perda de implantes e idade ou sexo, sendo que a osteoporose é claramente mais prevalente em idosos e principalmente nas mulheres. Por este motivo os autores não consideram a osteoporose em outro sítio, que não os maxilares, como sendo um fator de risco para a terapia com implantes.

1.2 Displasia fibrosa

Displasia fibrosa é a substituição do osso normal por uma proliferação anormal de tecido fibroso, que causa lise em um ou em vários ossos, ou ainda, é uma lesão expansiva que substitui o córtex e a medula óssea normais por material fibroso desorganizado (Instituto Goiano Radiologia14, 2004).

A etiologia é desconhecida e a doença atinge ambos os sexos. As lesões podem ser assintomáticas, associadas à dor ou predispor à fratura patológica. Os locais mais afetados são as costelas e os ossos do crânio, especialmente os maxilares (Instituto Goiano Radiologia14, 2004).

As características da displasia fibrosa contra-indicam totalmente a reabilitação com implantes nos locais afetados, pois a ausência de osso saudável e o aumento de tecido fibroso tornam a fixação e a estabilidade inicial do implante impossíveis (El Askary et al.10, 1999; Misch20, 2000).

1.3 Osteíte Deformante (Mal de Paget)

A osteíte deformante é uma doença óssea crônica e de progressão lenta. Os osteoblastos e os osteoclastos estão envolvidos, predominando a atividade osteoblástica (Misch20, 2000).

Os pacientes geralmente têm mais de 40 anos de idade, sendo que os homens são ligeiramente mais afetados do que as mulheres. Os maxilares são afetados em aproximadamente 20% dos casos, sendo o envolvimento da maxila mais comum do que o da mandíbula. Normalmente observa-se mobilidade dental nos locais afetados. Ao exame radiográfico observa-se um osso com aspecto de algodão. Aumentos ósseos freqüentemente podem ser palpados (Misch20, 2000). Podem haver fraturas espontâneas devido a um aumento significativo da vascularização óssea. Os implantes dentais são contra-indicados nos locais afetados por esta disfunção (El Askary et al.10, 1999).

1.4 Disfunções da vitamina D

A deficiência de vitamina D no adulto leva ao raquitismo. A vitamina D aumenta a absorção do cálcio e do fósforo pelo organismo. Além da falta de vitamina D, a falta de exposição à luz solar também pode levar ao raquitismo (Sonis et al.25, 1984). Alguns tipos de drogas anticonvulsivas, bem como disfunções gastrintestinais também. Uma redução no trabeculado ósseo e uma lâmina dura indistinta são os seus principais achados radiográficos (Misch20, 2000).

Os implantes não estão contra-indicados nestes casos e o tratamento é feito com suplemento de vitamina D e exposição solar diária (Sonis et al.25, 1984). 172 • *Revista Odonto Ciência* - Fac. Odonto/PUCRS, v. 20, n. 48, abr./jun. 2005

Falha prematura em implantes orais Fadanelli AB, Stemmer AC, Beltrão GC

1.5 Diabetes melito não controlada

Os principais sintomas do diabetes melito são poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. As membranas de quase todas as células precisam de insulina para permitir que ocorra a penetração da glicose, com exceção das células cerebrais e da medula espinhal. Com a deficiência de insulina a glicose permanece na corrente

sangüínea e, portanto, o nível de glicose no sangue aumenta (Misch20, 2000).

O diabetes melito não afeta diretamente o sucesso ou o fracasso dos implantes. A colocação de implantes em pacientes com diabetes metabolicamente controlados não resulta em maior risco de falhas do que na população geral (El Askary ET al.10,1999).

Pacientes diabéticos descompensados apresentam maior risco de desenvolver infecções e complicações vasculares. O processo de cicatrização é afetado pelo comprometimento da função vascular, quimiotaxia, comprometimento da função dos neutrófilos e um meio ambiente anaeróbio. O metabolismo da proteína é reduzido e a cicatrização dos tecidos moles e duros é retardada. A regeneração dos nervos é alterada e a angiogênese, comprometida (Misch20, 2000).

Desta forma, pacientes portadores do diabetes melito não controlados devem postergar a cirurgia até que controlem seu metabolismo (El Askary et al.10, 1999).

2 Condição Local

2.1 Higiene oral deficiente

Pacientes que apresentam higiene oral pobre, resultando em acúmulo de placa, gengivite ou periodontite não são candidatos ideais para o tratamento com implantes, pois o acúmulo de placa é uma das principais causas de falhas. Estes pacientes devem adquirir um bom nível de higiene oral antes que a cirurgia seja realizada, salientando ainda que rechamadas periódicas são indispensáveis (El Askary et al.10, 1999).

2.2 Radioterapia de cabeça e pescoço

A relação entre a falha de implantes dentais e pacientes irradiados não é clara. As possíveis complicações com pacientes que sofreram radioterapia são xerostomia, risco de infecções devido à diminuição do aporte sanguíneo na região e possibilidade de osteoradionecrose (Jisaander et al.16, 1997).

Complicações devido à irradiação são esperadas quando a dose excede 64 Gy (Ali, et al.1 1997).

Alguns autores dizem que a maxila é mais suscetível à falha de implantes após irradiação, porém, quando acontecem na mandíbula, os efeitos são mais sérios devido ao aporte sanguíneo mais reduzido. Não há um consenso quanto ao período de espera entre o fim da radioterapia e a colocação do implante. Alguns autores sugerem três a seis meses, enquanto outros recomendam um período de espera de doze meses (Jisaander et al.16, 1997).

2.3 Qualidade óssea

Tanto o osso de qualidade tipo I, encontrado freqüentemente na mandíbula; quanto o osso de tipo IV, geralmente encontrado na maxila, podem representar uma dificuldade na colocação de implantes orais (Frieberg et al.13, 1991).

Em uma pesquisa realizada por Frieberg et al.13 (1991) a maior quantidade de perda de implantes, na mandíbula, foi em osso tipo I, provavelmente devido ao sobre aquecimento durante o preparo cirúrgico. E a maior quantidade de perda de implantes, na maxila, foi em osso tipo IV, provavelmente devido à falta de estabilidade inicial na colocação do implante.

Para que as falhas na colocação de implantes sejam minimizadas o cirurgião deve estar apto a realizar modificações na técnica operatória de acordo com o tipo de osso encontrado (Frieberg et al.13, 1991; Misch19, 2000).

2.4 Reabsorções e defeitos ósseos

A maior parte dos casos de insucesso de implantes ocorre em maxilas e mandíbulas com severa reabsorção, ou em locais que apresentem defeitos ósseos, ou seja, quantidade óssea reduzida no sítio de colocação do implante (Jemt et al.15, 1995; Becktor et al.4, 2004).

Friberg et al.13 (1991) demonstraram que a forma dos rebordos e a qualidade óssea são os fatores mais associados à sobrevivência dos implantes.

Volume ósseo reduzido pode causar fenestração do implante, diminuindo a estabilidade inicial e aumentando o risco de infecção (Widmark et al.28, 1997; Becktor et al.4, 2004).

Por estes motivos as condições anatômicas do sítio cirúrgico devem ser analisadas, caso seja necessário realiza-se enxerto ósseo prévio à colocação do implante (Misch et al.21, 1992; Becktor et al.4, 2004).

Revista Odonto Ciência - Fac. Odonto/PUCRS, v. 20, n. 48, abr./jun. 2005 • 173

Falha prematura em implantes orais Fadanelli AB, Stemmer AC, Beltrão GC

3 Hábitos

3.1 Fumo

Bain et al.2 (1993) em seus estudos consideram o fumo como sendo um fator relevante na falha prematura de implantes orais. Schwartz-Arad et al.24 (2002) relatam que pacientes fumantes tiveram uma incidência mais alta de complicações do que os não fumantes, principalmente quando foram usados parafusos de cobertura altos.

Também foi encontrada uma relação positiva entre o número de anos há que o paciente fuma e a incidência de complicações.

O tabagismo reduz a vascularização óssea, diminui a atividade dos leucócitos polimorfonucleares, resultando em baixa mobilidade, índice diminuto de migração quimiotáxica e atividade fagocítica reduzida. Estas condições contribuem para a diminuição da resistência a inflamações e infecções e o comprometimento do potencial de cicatrização. Achados adicionais demonstram um conteúdo mineral reduzido no osso de idosos fumantes (Misch20, 2000).

Caso o paciente pare de fumar há uma melhora no aporte sanguíneo e nas condições gerais em poucas semanas, diminuindo o risco de complicações pós-cirúrgicas (Schwartz-Arad, et al.24, 2002).

3.2 *Álcool e drogas*

O abuso no consumo de álcool e drogas representa uma contra-indicação para a terapia com implantes osteointegrados.

A cooperação e motivação por parte deste grupo de pacientes devem ser encaradas como impraticáveis. Tais pacientes em geral estão inadequadamente nutridos e com as respostas imunológicas comprometidas (Spiekermann et al.26, 2000).

4 *Condição Cirúrgica*

4.1 *Falta de estabilidade inicial*

O uso de força excessiva para remover uma broca presa durante a preparação do alvéolo cirúrgico, falta de destreza manual durante as perfurações ou na colocação do implante e qualidade óssea pobre podem levar a uma osteotomia exagerada para as dimensões do implante (Misch20, 2000). Injúria de células ósseas com subsequente necrose e preparação elíptica com subsequente formação de tecido mole encapsulando o implante são aspectos resultantes destes

fatores. Não há dados suficientes relacionando o tamanho da fresta entre implante e osso que levaria à falha na osteointegração do implante (El Askary et al.10, 1999).

Habilidade cirúrgica, pressão correta durante as perfurações e o uso de brocas afiadas são fatores que levam a um alvéolo cirúrgico preciso, aumentando a taxa de sucesso na osteointegração dos implantes pela otimização do contato osso/implante (El Askary et al.10, 1999).

4.2 Sobre aquecimento ósseo

Há uma forte correlação entre sobreaquecimento ósseo e falha de implantes (Piattelli et al.23, 1998).

Uma mínima elevação de temperatura durante as perfurações ósseas é fundamental na técnica atraumática. O controle da temperatura é essencial na osteointegração; a necrose de células ósseas ocorre a uma temperatura de 47 graus centígrados (ou mais), por um minuto (Eriksson et al.11, 1982).

Para evitar sobreaquecimento recomenda-se que a velocidade das perfurações não exceda 2000rpm, que sejam usadas brocas seqüenciais novas e que seja realizada irrigação copiosa

(Meffert18, 2000).

4.3 Espaço reduzido entre implantes ou entre dente/implante

A maior parte dos fabricantes recomenda um espaço mínimo entre implantes ou dente/implante de três a sete milímetros, para permitir suficiente espaço biológico. Desta forma, evitando a necrose que poderia ocorrer devido ao reduzido aporte sangüíneo e facilitando a higiene oral. Em osso muito denso (tipo I) o espaço mínimo deve ser de cinco milímetros, para evitar sobre aquecimento e necrose celular; em osso medular (tipo III e IV) o espaço pode ser de três milímetros, pois não há risco de sobre aquecimento (El Askary et al.10, 1999).

4.4 Colocação de implante em sítio contaminado

Podem ocorrer falhas de implantes devido à colocação em sítio contaminado ou devido à migração, através dos espaços medulares, de infecção proveniente de dentes vizinhos. A contaminação também pode ocorrer devido à perfuração da fossa nasal ou de comunicação com seio maxilar contaminado (Kronstrom et al.17, 2001).

Durante o estágio inicial de osteointegração o implante é especialmente vulnerável a infecções.

Esta vulnerabilidade pode ser explicada pela ausência de ligamento periodontal e porque após a colocação do implante a interface óssea sofre reabsorção (Esposito et al.12, 1999).

Desta forma, recomenda-se que antes da colocação do implante sejam removidas quaisquer fontes de infecção próximas: restos radiculares, corpos estranhos, lesões endodônticas, lesões residuais e infecção periodontal. Os dentes adjacentes ao sítio do implante devem ser avaliados observando-se a possível necessidade de tratamento periodontal, endodôntico, retratamento endodôntico, apicetomia ou exodontia (Oh et al.22, 2003).

4.5 Contaminação do implante antes da inserção

O implante pode ser contaminado devido a erros do fabricante ou devido a erros do operador durante a cirurgia, através do contato do implante com instrumentos não de titânio, contato com bactérias da cavidade oral, ou ainda com o pó da luva que age como um filme sobre o implante (Piattelli et al.23, 1998).

4.6 "Design" impróprio do retalho

Caso o *design* do retalho não permita a coaptação dos bordos cirúrgicos ou caso haja tensão excessiva na sutura a cicatrização fica prejudicada, podendo haver exposição prematura do parafuso de cobertura. Isto aumenta o risco de infecção no sítio do implante, podendo causar mucosite e periimplantite que podem levar à perda do implante (El Askary et al.10,1999).

4.7 Carga transmucosa

Os implantes podem sofrer carga mastigatória prematuramente através da mucosa, esta carga pode ser provocada por próteses provisórias ou pela ausência das mesmas.

Então, deve-se confeccionar próteses provisórias aliviadas de forma a evitar a carga transmucosa durante o período de osteointegração (Baumgarten et al.3, 1995).

TODOS os fatores citados acima devem ser levados em consideração quando se objetiva o sucesso em Implantodontia, no entanto, a questão que iremos destacar nesta monografia é a importância da Vitamina D no processo de integração e neoformação óssea.

Fatores como desnutrição, exposição insuficiente à luz solar, absorção inadequada pelo organismo e desordens hereditárias podem contribuir para o insucesso da cirurgia de implantes, mesmo que tenham sido seguidos todos os protocolos referentes à reabilitação oral mediante implantes.

A **vitamina D** (ou **calciferol**) é uma vitamina que promove a absorção de cálcio (após a exposição à luz solar), essencial para o desenvolvimento normal dos ossos e dentes. É uma vitamina lipossolúvel obtida a partir do colesterol como precursor metabólico através da luz do sol, e de fontes dietéticas. Funcionalmente, a vitamina D atua como um hormônio que mantém as concentrações

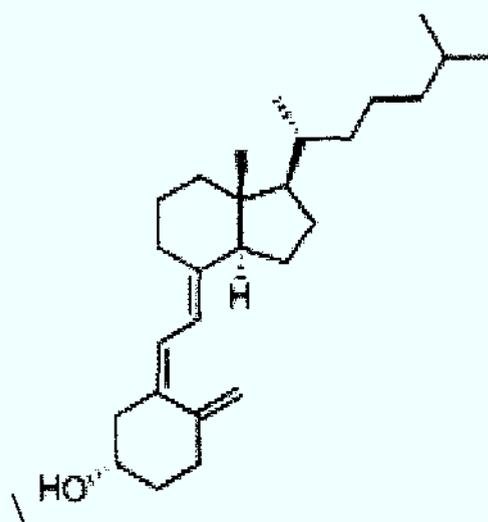
de cálcio e fósforo no sangue através do aumento ou diminuição da absorção desses minerais no intestino delgado. A vitamina D também regula o metabolismo ósseo e a deposição de cálcio nos ossos.

O nome vitamina foi cunhado pelo bioquímico polonês Casimir Funk em 1912, baseado na palavra em latim *vita* (vida) e no sufixo -amina. Foi usado inicialmente para descrever estas substâncias do grupo funcional amina, pois naquele tempo pensava-se que todas as vitaminas eram aminas. Apesar do erro, o nome manteve-se.

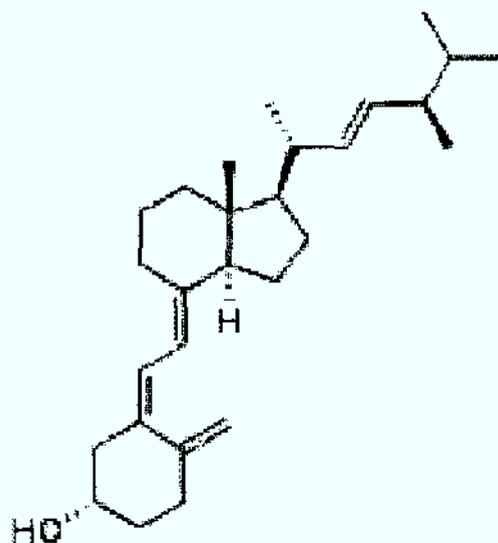
A vitamina D também é muito importante para crianças, gestantes e mães que amamentam, por favorecer o crescimento e permitir a fixação de cálcio nos ossos e dentes.

Além da importância na manutenção dos níveis do cálcio no sangue e na saúde dos ossos, a vitamina D tem um papel muito importante na maioria das funções metabólicas e também nas funções musculares, cardíacas e neurológicas.

A deficiência da vitamina D pode precipitar e aumentar a osteoporose em adultos e causar raquitismo, uma avitaminose, em crianças.



Estrutura química do colecalciferol.



Estrutura química do ergocalciferol.

Como fornecer vitamina D ao organismo

A exposição ao sol desencadeia a produção de vitamina D na pele. Alguns alimentos também representam uma fonte desta vitamina. O óleo de fígado de bacalhau foi utilizado também como suplemento alimentar para evitar o raquitismo, sendo hoje em dia facilmente substituível por medicamentos contendo vitamina D.

A vitamina D pode ser encontrada sob duas formas: o ergocalciferol (vitamina D₂) e o colecalciferol (vitamina D₃). O ergocalciferol é produzido comercialmente a partir do esteróide ergosterol encontrado em vegetais e leveduras, através de irradiação com luz ultravioleta. É utilizado como suplemento alimentar para enriquecimento de alimentos como o leite com vitamina D. O colecalciferol é transformado pela ação dos raios solares a partir da provitamina D₃ (7-deidrocalciferol) encontrada na pele humana. Ambas as formas D₂ e D₃ são hidroxiladas no fígado e rins a 25-hidroxicalciferol e subsequentemente à forma biologicamente ativa, o 1,25-di-hidroxicalciferol (calcitriol), que atua como um hormônio na regulação da absorção de cálcio no intestino e regulação dos níveis de cálcio em tecidos ósseos e renais.

A vitamina D é fundamental para a absorção do cálcio pelo organismo. Como outras vitaminas, deve ser consumida em quantidades adequadas, evitando faltas e excessos.

A quantidade de vitamina D que um adulto precisa varia, de acordo com a idade, de 5mg a 10mg, chegando a 15mg em idosos com mais de 70 anos. Poucos alimentos são considerados fontes de vitamina D, mas entre eles encontram-se a gema de ovo, fígado, manteiga e alguns tipos de peixes como a cavala, o salmão e o arenque. Embora em menor quantidade, a sardinha e o atum também têm vitamina D.

Nos Estados Unidos da América é obrigatório que o leite seja reforçado com vitamina D. Outros alimentos e bebidas também podem ser reforçados com vitamina D nos EUA, inclusive cereais matinais prontos para comer, produtos lácteos, bebidas à base de soja e sucos.

Distúrbios

No fígado, a vitamina D é convertida em uma forma que pode ser transportada pelo sangue. Nos rins, essa forma é modificada para produzir hormônios derivados da vitamina D, cuja função principal é aumentar a absorção de cálcio no intestino e facilitar a formação normal dos ossos. Na deficiência de vitamina D, as concentrações de cálcio e de fosfato no sangue diminuem, provocando uma doença óssea porque não existe uma quantidade suficiente de cálcio disponível para manter os ossos saudáveis.

Esse distúrbio é denominado raquitismo nas crianças, uma doença que se manifesta por um atraso no fechamento da moleira nos recém-nascidos (importante na calota craniana), desmineralização óssea, pernas tortas e outros sinais relacionados com a estrutura óssea. É denominado osteomalácia nos adultos, onde se desenvolve ossos fracos e moles.

A deficiência de vitamina D pode ser causada pela exposição inadequada à luz solar ou pela falta de vitamina D na dieta. Essa deficiência pode ocorrer em indivíduos idosos porque a pele produz menos vitamina D, mesmo quando exposta à luz solar. A deficiência de vitamina D durante a gravidez pode causar osteomalácia na mulher e raquitismo no feto.

A vitamina D fica armazenada no organismo, podendo tornar-se tóxica, se em excesso, com o passar do tempo. Por essa razão, os alimentos são reforçados com uma forma menos potente de vitamina D. Os sinais da toxicidade da vitamina D são músculos fracos, ossos fracos, sangramento excessivo ou pedras nos rins e, muito freqüentemente, é o resultado de excesso de vitamina D proveniente de suplementos dietéticos e não de fontes de alimentos ou de superexposição à luz do sol.

Raquitismo e osteomalácia

Raquitismo é um distúrbio da mineralização da matriz óssea ou osteóide em ossos ainda em crescimento. O processo envolve tanto a placa de crescimento epifisial quanto o osso cortical e trabecular.

A osteomalácia também é um defeito de mineralização óssea, mas ocorre após o término do crescimento e, portanto, só atinge a porção corticoendosteal do osso.

O defeito de mineralização está relacionado a deficiências de cálcio e/ou fósforo, provocadas por inúmeras razões. As causas mais freqüentes são deficiências nutricionais de vitamina D; cálcio; fósforo; doenças gastrointestinais crônicas, particularmente a cirrose biliar primária; nutrição parenteral prolongada; lesões tubulares renais; insuficiência renal crônica; e a osteomalácia induzida por drogas como alumínio, barbitúricos, colestiramina, flúor e bisfosfonatos.

Outras causas, embora raras, devem ser lembradas: raquitismo dependente de vitamina D tipo I (defeito hereditário da 25 (OH)D-1-hidroxilase renal) e tipo II (resistência periférica por defeito hereditário no receptor de vitamina D), raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, hipofosfatemia oncogênica e a hipofosfatase (erro inato do metabolismo caracterizado por atividade subnormal da fosfatase alcalina).

Histopatologia

Os sinais característicos observados na histomorfometria estão relacionados ao tecido osteóide: maior espessura, maior extensão e menor grau de mineralização. A frente de mineralização óssea, na junção entre o osso mineralizado e o osteóide, normalmente é marcada intensamente pela tetraciclina. No entanto, na osteomalácia ou no raquitismo, esta marcação está ausente ou apresenta-se muito tênue.

As superfícies de reabsorção podem estar aumentadas ou não, dependendo da presença de hiperparatiroidismo secundário à hipocalcemia.

Diagnóstico

As manifestações clínicas gerais, independentes da causa da osteomalácia ou do raquitismo, são hipotonia, fraqueza muscular, dor óssea generalizada, deformidades de ossos longos, cifose torácica e lordose e fraturas patológicas. Em crianças, observa-se déficit de crescimento e podem ocorrer alguns sinais característicos como a proeminência da junção costochondral, o chamado "rosário raquítico" e anormalidades cranianas como o amolecimento do *calvarium* (*craniotabes*), achatamento dos parietais e bossa frontal.

As alterações radiológicas mais freqüentes são vistas em ossos longos: adelgaçamento das corticais, rarefação óssea, alargamento das metáfises e espessamento e irregularidade da cartilagem epifisial. Pequenas linhas radioluscentes corticais, em ângulo reto com a diáfise, geralmente simétricas e bilaterais, indicam fraturas de *stress* (Zonas de Looser).

Parâmetros bioquímicos

Os achados bioquímicos nas osteomalácias de etiologia mais comuns incluem valores baixos ou normais de cálcio e fósforo e níveis elevados da fosfatase alcalina, refletindo o aumento da

remodelação óssea. Podemos observar ainda hiperparatiroidismo secundário (níveis de PTH elevados) e níveis baixos de 25 (OH) D, a forma em que a vitamina D é armazenada no organismo. No entanto, os valores de 1-25 (OH) D, a forma ativa da vitamina D, estão normais ou até elevados pelo estímulo pelo PTH e pela hipofosfatemia.

Já nos casos incomuns de raquitismo, os valores de cálcio/fósforo, vitamina D e PTH estão relacionados à origem da doença. Os raquitismos dependentes de vitamina D, tipo I ou tipo II, são erros inatos do metabolismo caracterizados pelos sinais clínicos, radiológicos, bioquímicos e histológicos da deficiência clássica de vitamina D mas que não respondem adequadamente às doses de reposição do metabólito ativo 1-hidroxilado da vitamina D. As duas síndromes diferem nos níveis circulantes de 1-25 (OH) D, na resposta terapêutica à vitamina D e no defeito genético primário. Desta forma, no raquitismo tipo I, o defeito na 25 (OH) D-1-hidroxilase renal impede a conversão adequada da 25 (OH) D na forma ativa 1-25 (OH) D, estando este hormônio em níveis muito reduzidos. No raquitismo tipo II por resistência periférica do receptor de Vitamina D, o paciente apresenta hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundário, apesar dos níveis muito elevados da 1-25 (OH) D. Embora as manifestações clínicas dos dois tipos de raquitismo hereditário dependente de vitamina D sejam semelhantes, dois terços dos pacientes com o tipo II apresentam alopecia e mais raramente outros defeitos ectodérmicos como cistos epidérmicos e oligodontia.

No raquitismo hipofosfatêmico, embora as manifestações clínicas e radiológicas sejam similares aos casos com deficiência de cálcio, o acúmulo de tecido osteóide não mineralizado é mais exuberante. Como a calcemia é normal, não há hiperparatiroidismo secundário e, portanto, não há excesso de reabsorção óssea. Desta forma, no exame de densitometria óssea não vamos observar osteopenia, como nas demais causas de osteomalácia.

O raquitismo hipofosfatêmico oncogênico é causado pela produção tumoral de um fator que age particularmente nos túbulos renais, inibindo a reabsorção proximal de fósforo. A síndrome caracteriza-se pela remissão da hipofosfatemia e da doença óssea, após a retirada de um tumor coexistente. Embora a maioria dos pacientes apresente tumores de origem mesenquimal, já foram

descritos casos associados com carcinoma mamário, prostático, carcinoma de pequenas células, *oat cell* carcinoma, mieloma múltiplo e leucemia linfocítica crônica. Os achados bioquímicos caracterizam-se por hipofosfatemia e por diminuição da reabsorção tubular de fósforo (Tm P/ RFG). É importante salientar que crianças apresentam valores normais de fósforo consideravelmente mais elevados que adultos e, portanto, a síndrome pode se manifestar com hipofosfatemias mais discretas do que as observadas em adultos.

A hipofosfatasia é uma doença hereditária rara caracterizada por atividade subnormal das isoenzimas óssea, hepática e renal da fosfatase alcalina, não afetando as isoenzimas intestinal e placentária. A doença afeta predominantemente o esqueleto e a dentição, com grande variabilidade de expressão.

A severidade das manifestações clínicas da hipofosfatasia está relacionada com a idade de aparecimento das lesões ósseas, desde a forma intra-útero, geralmente letal, até formas discretas em adultos. A doença é diagnosticada quando existem sinais e sintomas característicos de raquitismo ou osteomalácia, com a presença de fosfatase alcalina baixa (hipofosfatemia). Os níveis de cálcio e fósforo na hipofosfatasia também são diferentes das outras causas de raquitismo/osteomalácia, pois geralmente estão elevados assim como os níveis de 25 (OH) D e 1-25 (OH) D, que encontram-se normais.

Diagnóstico

Se houver uma suspeita clínica e os achados laboratoriais e radiológicos sugerirem osteomalácia, pode-se realizar uma prova terapêutica administrando-se doses farmacológicas de vitamina D. No entanto, em alguns casos, somente a biópsia óssea e o estudo do tecido ósseo não descalcificado pela histomorfometria poderá confirmar o diagnóstico.

A biópsia óssea com histomorfometria encontra no raquitismo e na osteomalácia suas principais indicações clínicas, particularmente no raquitismo resistente à vitamina D, na osteodistrofia renal, no raquitismo secundário a deficiências nutricionais e ao uso de anticonvulsivantes.

DISCUSSÃO

Após a implantação de DABM, a osteoindução se assemelha à formação óssea endocondral em que ocorre uma sequência de eventos celulares.

Estes eventos incluem períodos transitórios de síntese de cartilagem, reabsorção de matriz implantar, formação e reabsorção de matriz nova tanto quanto a contínua reabsorção de matriz implantar e finalmente, formação de medula nas cavidades em reabsorção.

O resultado deste processo de remodelação é a transformação de um implante relativamente homogêneo para um ossículo constituído de uma fina camada de osso compacto rodeando uma cavidade central larga recheada com medula gordurosa madura.

Quando comparados com os implantes de DABM de ratos +D, os implantes de DABM de ratos -D tiveram menor reabsorção de matriz implantar, menor formação de matriz óssea nova, e menor formação de medula.

Cerca de dez semanas após a implantação a remodelação havia cessado em ambos os tipos de implantes.

A reabsorção diminuída de matriz implantar e a formação diminuída de matriz óssea nova esteve diretamente relacionada à redução no número de osteoblastos e de osteoclastos, respectivamente.

O defeito na formação de medula nos implantes de animais -D pode ter ocorrido devido à falta de cavidades de reabsorção e possivelmente à insuficiência de diferenciação de células na medula.

Foi anteriormente mencionado que a osteoindução é grandemente reduzida em magnitude quando a DABM de ratos +D é implantada em animais -D. Esta descoberta foi confirmada em um estudo posterior.

Visto que os eventos iniciais de osteoindução, formação de cápsula fibrosa, penetração de vasos sanguíneos, condrogênese, e reabsorção de células não ósseas de implantes ocorreram normalmente, foi proposto que a falha deve ter corrido na propagação da resposta indutora e talvez no recrutamento de células progenitoras necessárias para consequente diferenciação para células ósseas.

Os estudos demonstraram que a DABM de ratos -D implantada em animais normais não promovem a osteoindução tão efetivamente quanto a DABM de ratos +D.

Assim, a falha deve residir na matriz óssea dos ratos doadores.

Resultados semelhantes foram relatados por outros pesquisadores. A falha parece estar na quantidade de atividade de fatores específicos necessários à osteoindução e não em mudanças não específicas na química de matriz óssea raquítica tais como o cross-linking (ligação cruzada) anormal de colágeno.

Evidência adicional que apoia o papel da vitamina D na regulação das proteínas da matriz óssea não-colágena é a demonstração de que a osteocalcina, ou proteína GLA, o componente mais abundante não-colágena da matriz óssea, é quimiotática para monócitos periféricos de ratos e humanos para as células de cultura de osteossarcoma de ratos e que possuem características de osteoblastos.

A modulação de osteocalcina pela vitamina D é demonstrada pelo notável redução de osteocalcina em osso de galinhas e de ratos com deficiência de vitamina D.

O papel da vitamina D é de bem apoiada pela observação de que a 1,25(OH)2D3 estimula a secreção de osteocalcina por células de cultura de osteossarcoma, e aumenta a circulação de osteocalcina imunoreativa em ratos normais.

Em contraste, às descobertas anteriores, a osteocalcina sérica foi mais alta em ratos -D quando comparada com ratos +D no experimento em questão.

Além disso, os valores de osteocalcina na DABM de animais +D e -D antes da implantação, não eram significativamente diferentes um do outro.

Os valores de osteocalcina nos implantes de osso de ratos -D e +D estavam bem baixos.

Estudos anteriores demonstraram que a osteocalcina normalmente compõe de 1 a 3% do osso de rato e que a osteocalcina é removida por desmineralização por meio de ácido fórmico.

O fato de ter sido usado material desmineralizado nos implantes no experimento em questão explica os baixos valores de osteocalcina.

Estas descobertas indicam que o decréscimo de osteocalcina não contribuiu para falha de osteoindução em implantes de ratos -D.

A este respeito, foi mostrado que a varfarina empobrece a quantia de osteocalcina em osso de ratos, e que a osteoindução não foi alterada quando os implantes tratados com varfarina foram utilizados.

Diferenças no protocolo e na idade do animal no momento em que a dieta deficiente de vitamina D teve início pode ter sido responsável pela falta de diminuição de osteocalcina no soro e nos ossos de ratos -D.

A ocorrência de diminuições na concentração de osteocalcina nos ossos e na circulação relatada por outros investigadores está relacionada com a duração da dieta pobre em vitamina D e pode estar relacionada à idade em que a dieta foi iniciada.

É possível que os valores estivessem diminuídos nos nossos ratos porque estes eram mais jovens ou porque a dieta -D tivesse sido mantida por um período longo de tempo.

A osteoindução requer a invasão e a população dos implantes pelas células hospedeiras.

Células precursoras se proliferam e se diferenciam em osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Tais processos são regulados, ao menos em parte, por fatores liberados dos implantes.

É de considerável interesse saber que a atividade mitogênica da DABM de ratos -D foi dramaticamente menor que a DABM de ratos +D.

Esta falha parece estar na quantidade de atividade mitogênica que alterou a difusão do princípio ativo durante o preparo, porque a relação entre o conteúdo da ABM mitogênica de ratos -D e o da ABM

de ratos +D foi semelhante à relação do conteúdo de DABM mitogênica de ratos -D e a DABM de ratos +D.

Houve um modesto decréscimo na atividade mitogênica durante a preparação da DABM de osso intacto.

Tanto a atividade de DABM nos implantes de ratos -D, quanto a atividade de DABM nos implantes de ratos +D, desapareceu na terceira semana após a implantação.

Um número de fatores de crescimento são produzidos por células ósseas de ratos, inclusive fator de crescimento 8, 2-microglobulinas, fator I de crescimento para insulina ou somatomedina C.

Além disso, o fator de crescimento esquelético e o fator de crescimento de transformação foram encontrados em extratos de matriz óssea de bovinos, da mesma forma que o fator de crescimento esquelético estava presente em extratos de ossos humanos.

O componente responsável pela atividade mitogênica em DABM nos presentes estudos não foi identificado.

Os resultados dos presentes estudos revelaram que a matriz óssea de animais -D é menos efetiva em promover a osteoindução e contém menor atividade mitogênica.

Se esta atividade mitogênica desempenha um papel na osteoindução resta ainda ser determinado.

CONCLUSÕES

Após análise dos artigos científicos revisados neste trabalho, podemos concluir que:

- 1- O sucesso do implante depende da integração entre o osso e o material. Havendo falha precoce de osseointegração, o implante vai apresentar mobilidade.
- 2- A deficiência de vitamina D pode comprometer o sucesso de implantes osseointegráveis, pois a deficiência de vitamina D pode prejudicar a osseointegração – processo de cicatrização do material de titânio ao redor do osso – e levar à perda precoce do implante.
- 3- No caso de suspeita de deficiência acentuada de vitamina D, seria adequado adiar o procedimento e encaminhar o paciente ao médico, que analisaria a correção do quadro mediante suplementação vitamínica, mudanças nos hábitos alimentares ou maior exposição ao sol.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REVISÃO DE LITERATURA

FALHA PREMATURA EM IMPLANTES ORAIS

EARLY ORAL IMPLANT FAILURES

Fadanelli, Alexandre Bianchi*

Stemmer, Ana Carolina**

Beltrão, Gilson Correia***

* Especialista em Implantologia – SOBRACID.

** Especialista em Odontopediatria – ABO/RS.

*** Especialista em Implantologia – CFO, Mestre em Cirurgia e traumatologia Bucomaxilofacial – PUCRS, Doutor Odontologia – Estomatologia Clínica – PUCRS.

1. Ali A, Patton DW, El Sharkawi AM. Implant rehabilitation of irradiated jaws: A preliminary report *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12:523-6.
2. Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993;8:609-15.
3. Baumgarten H, Chiche G. Diagnosis and evaluation of complications and failures associated with osteointegrated implants. *Compend Contin Educ Dent.* 1995;8:814-23.
4. Becktor JB, Isaksson S, Sennerby L. Survival analysis of endosseous implants in grafted and nongrafted edentulous maxillae. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19(1):107-15.
5. Bezerra FJB. Acidentes e complicações em técnicas reconstrutivas. In: Bezerra FJB, Lenharo A. *Terapia Clínica Avançada em Implantodontia.* São Paulo: Artes Médicas, 2002. p.291-313.
6. Brisman DL, Brisman AS, Moses MS. Implant failures associated with asymptomatic endodontically treated teeth. *J Am Dent Assoc.* 2001;132: 191-5.
7. Callan DP, Hahn J, Hogan B, Jenkins G, Krauser JT. Implant failure. *Implant Dent.* 2002;11(2): 109-17.
8. Dao TTT, Anderson JD, Zarb GA. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993;8(2):137-44.
9. Deas DE, Mikotowicz JJ, Mackey SA, Moritz AJ. Implant failure with spontaneous rapid exfoliation: case reports. *Implant Dent.* 2002;11(3):235-42.

10. El Askary AS, Meffert R, Griffin T. Why do dental implants fail? Part I. *Implant Dent.* 1999;8(2): 173-83.
11. Eriksson A, Albrektsson T, Grane B, Mcqueen D. Thermal injury of the bone: A vital microscopic description of the heat effects. *Int J Oral Surg.* 1982;11:115-21.
12. Esposito M, Thomsen P, Ericson L. Histopathologic observations on Early oral implant failures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(6):798-810.
13. Friberg B, Jemt T, Lekholm U. Early failures in 4641 consecutively placed Branemark dental implants: A study from stage 1 surgery to the connection of completed prostheses. *Oral Maxillofac Implants.* 1991;6(2):142-6.
14. Instituto Goiano de Radiologia (IGR). [Acesso em: 9 março 2004]. Disponível em: <http://www.igr.com.br/casos/caso2/caso2.htm> .
15. Jemt T, Lekholm U. Implant treatment in edentulous maxillae: A 5 year follow up report on patients with different degrees of jaw resorption. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995;10:303-11.
16. *Revista Odonto Ciência* - Fac. Odonto/PUCRS, v. 20, n. 48, abr./jun. 2005
17. BIESEK, Simone et al. Estratégias de Nutrição e Suplementação no Esporte. São Paulo: Manole, 2005.
18. FOSS, M.L.; KETEVIAN, S.J. Bases Fisiológicas do Exercício e do Esporte. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
19. MCARDLE, William D. et al. Fisiologia do Exercício - Energia, Nutrição e Desempenho Humano. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
20. WILMORE, Jack H.; COSTILL, David L. Fisiologia do Esporte e do Exercício. São Paulo: Manole, 2001
21. NELSON, David L.; COX, Michael M., Lehninger Principles of Biochemistry, 4ª edição, W. H. Freeman, 2005, ISBN 978-0716743392

The authors wish to acknowledge the expert assistance of Ms. Sheryl Shaw for the assays of 25-hydroxyvitamin D and Mrs. Allison Joseph for preparation of this manuscript. These studies were supported by the Veterans Administration and grant AM-33025 from the National Institutes of Health. Norman H. Bell was a Veterans Administration Medical Investigator.

References

1. Urist, M. R. 1979. Bone morphodifferentiation and tumorigenesis. *Perspect. Biol. Med.* 2:S89-SI 13.
2. Urist, M. R., R. J. DeLange, and G. A. M. Finerman. 1983. Bone cell differentiation and growth factors. *Science (Wash. DC)*. 220:680-686.

3. Urist, M. R., T. A. Dowell, P. H. Hay, and B. S. Strates. 1968. Inductive substrates for bone formation. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 59:59-96.
4. Amitani, K., and Y. Nakata. 1975. Bone induction by lyophilized osteosarcoma cells in mice. *Calcif Tissue Res.* 17:139-150.
5. Reddi, A. H., and C. B. Huggins. 1972. Biochemical sequences in transformation of normal fibroblasts in adolescent rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 69:1601-1605.
6. Baylink, D. J., E. R. Morey, J. L. Ivey, and M. E. Stauffer. 1980. Vitamin D in bone. In *Vitamin D: Molecular Biology and Clinical Nutrition*. A. W. Norman, editor. Marcel Dekker, Inc. New York. 387-453. 216 Turner et al.
7. Vandersteenhoven, J. J., R. T. Turner, N. H. Bell, and F. A. DeLustro. 1983. The role of vitamin D in osteoinduction. *Calcif Tissue Int.* 35:704. (Abstr.)
8. Wuthier, R. E. 1971. Zonal analysis of phospholipids in epiphyseal cartilage and bone of normal and rachitic chickens and pigs. *Calcif Tissue Res.* 8:36-53.
9. Barnes, M. J., B. L. Constable, L. F. Morton, and E. Kodicek. 1973. Bone collagen metabolism in vitamin D deficiency. *Biochem. J.* 132:113-115.
10. Toole, B., A. H. King, R. L. Trelstad, and J. Gross. 1972. Collagen heterogeneity within different growth regions of long bones of rachitic and non-rachitic chicks. *Biochem. J.* 127:715-720.
11. Mechanic, G. L., S. N. Toverud, and W. K. Ramp. 1972. Quantitative changes of bone collagen crosslinks and precursors in vitamin D deficiency. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 47:760-765.
12. Mechanic, G. H., S. U. Toverud, W. K. Ramp, and W. A. Gonnerman. 1975. The effect of vitamin D on the structural crosslinks and maturation of chick bone collagens. *Biochim. Biophys. Acta.* 393:419-425.
13. Dziewiatkowski, D. D. 1954. Vitamin D and endochondral ossification in the rat as indicated by the use of sulphur-35 and phosphorus-32. *J. Exp. Med.* 100:25-32.
14. Deiss, W. P., Jr., and D. L. Hem. 1979. Bone matrix studies. Influences of parathyroid extract, calcitonin, and cholecalciferol and of rickets and its treatment. *Biochim. Biophys. Acta.* 584:311-326.
15. Sampath, T. K., S. Weintraub, and A. H. Reddi. 1984. Extracellular matrix proteins involved in bone induction are vitamin D dependent. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 124:829-835.
16. Price, P. A., and S. A. Baukol. 1980. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ increases synthesis of the vitamin K-dependent bone protein by osteosarcoma cells. *J. Biol. Chem.* 255:11660-11663.

17. Price, P. A., and S. A. Baukol. 1981. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ increases serum levels of the vitamin K-dependent bone protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 99:928-935.
18. Mundy, G. R., and J. W. Poser. 1983. Chemotactic activity of the γ -carboxyglutamic acid containing protein in bone. *Calcif J Tissue Int.* 35:164-168.
19. Stauffer, M., D. J. Baylink, J. Wergedal, and C. Rich. 1973. Decreased bone formation, mineralization, and enhanced resorption in calcium deficient rats. *Am. J. Physiol.* 225:269-276.
20. Reddi, A. H., and C. B. Huggins. 1975. Formation of bone marrow in fibroblast-transformation ossicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 72:2212-2216.
21. Puzas, J. E., R. H. Drivdahl, G. A. Howard, and D. J. Baylink. 1981. Endogenous inhibitor of bone cell proliferation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 166:113-122.
22. Bradford, M. M. 1976. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 72:248-254.
23. Drivdahl, R. H., J. E. Puzas, G. A. Howard, and D. J. Baylink. 1981. Regulation of DNA synthesis in chick calvaria cells by factors from bone organ culture. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 166:113-122.
24. Farley, J. R., T. Masuda, J. E. Wergedal, and D. J. Baylink. 1982. Human skeletal growth factor: characterization of the mitogenic effect on bone cells in vitro. *Biochemistry.* 21:3508-3513.
25. Linkhart, T. A., J. C. Jennings, S. Mohan, G. K. Wakely, and D. J. Baylink. 1986. Characterization of mitogenic activities extracted from bovine bone matrix. *Bone.* 7:479-487.
26. Lambert, P. W. 1983. Assay for multiple vitamin D metabolites. In *Assay of Calcium Regulating Hormones*. D. Bickle, editor. Springer-Verlag, New York. 99-124.
27. Jowell, P. S., S. Epstein, M. D. Fallon, T. A. Reinhardt, and F. Ismail. 1987. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ modulates glucocorticoid-induced alteration in serum bone gla protein and bone histomorphometry. *Endocrinology.* 120:531-536.
28. Urist, M. R. 1965. Bone formation by autoinduction. *Science (Wash. DC).* 150:893-899.
29. Vandersteenhoven, J. J., and M. Spector. 1983. Histological investigation of bone induction by demineralized allogeneic bone matrix: a natural biomaterial for osseous reconstruction. *J. Biomed. Mater. Res.* 17:1003-1013.
30. Lian, J. B., M. J. Glimcher, A. H. Rafosse, P. V. Hauschka, P. M. Gallop, L. Cohen-Solal, and B. Reit. 1982. Alterations of the γ -carboxyglutamic acid and osteocalcin concentrations in vitamin D deficient chick bone. *J. Biol. Chem.* 257:4999-5003.
31. Lian, J. B., D. L. Carnes, and M. J. Glimcher. 1987. Bone and

serum concentrations of osteocalcin as a function of 1,25-dihydroxyvitamin D3 circulating levels in bone disorders in rats. *Endocrinology*.120:2123-2130.

32. Price, P. A., J. W. Lothringer, and S. K. Nishimoto. 1980.

Absence of the vitamin k-dependent bone protein in fetal rat mineral: evidence for another γ -carboxyglutamic acid-containing component in bone. *J. Biol. Chem.* 255:2938-2942.

33. Price, P. A., and M. K. Williamson. 1981. Effects of warfarin on bone: studies on the vitamin k-dependent protein of rat bone. *J. Biol. Chem.* 256:12754-12759.

34. Canalis, E., W. A. Peck, and L. G. Raisz. 1980. Stimulation of DNA and collagen synthesis by autologous growth factor in cultured fetal rat calvariae. *Science (Wash. DC)*. 210:1021-1023.

35. Centralla, M., and E. Canalis. 1987. Isolation of EGF-dependent transforming growth factor (TGF β -like) activity from culture medium conditioned by fetal rat calvariae. *J. Bone Mineral Res.* 2:29-36.

36. Canalis, E., T. McCarthy, and M. Centralla. 1987. A bone-derived growth factor isolated from rat calvariae is beta2 microglobulin. *Endocrinology*. 121:1198-1200.

37. Stracke, H., A. Schulz, D. Moeller, S. Russell, and H. Schatz.

1984. Effect of growth hormone on osteoblast and demonstration of somatomedin C/IGF I in bone organ culture. *Acta Endocrinol.* 107:16-24. Vitamin D and Osteo.

