



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

VARIAÇÕES NO GENE DO RECEPTOR DA VITAMINA D (VDR) E SUA ASSOCIAÇÃO NA CÁRIE DENTÁRIA: UMA REVISÃO NARRATIVA

[Variations in the Vitamin D Receptor (VDR) Gene and Their Association with Dental
Caries: A Narrative Review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Luca Spagnolo

Orientador:

Doutor Rúben Fernandes

Co-orientador:

Doutora Daniela Martins-Mendes

Julho 2025

**VARIAÇÕES NO GENE DO RECEPTOR DA VITAMINA D (VDR)
E SUA ASSOCIAÇÃO NA CÁRIE DENTÁRIA: UMA REVISÃO
NARRATIVA**

[Variations in the Vitamin D Receptor (VDR) Gene and Their Association with Dental
Caries: A Narrative Review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Luca Spagnolo

Orientador:

Doutor Ruben Fernandes

Co-orientador:

Doutora Daniela Martins-Mendes

Julho 2025

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, ao estimado orientador professor Ruben Miguel Pereira Fernandes pela sua dedicação, pela capacidade de resolver problemas e encontrar soluções mesmo onde, à primeira vista, não pareciam existir. Ao longo da nossa vida, encontraremos poucas pessoas que realmente nos inspiram e que têm verdadeira paixão em ensinar e partilhar conhecimento. Tive a sorte de encontrar uma dessas pessoas durante a minha trajetória universitária. A paixão pelo seu trabalho e a entrega com que exerce a sua função são traços marcantes da sua personalidade, um professor que merece respeito e admiração, e que certamente levarei comigo no coração. Um agradecimento especial vai também para a coorientadora Professora Daniela Mendes Martins, que, apesar de não estar envolvida inicialmente no nosso projeto, prontamente se disponibilizou a oferecer o seu apoio, demonstrando um elevado nível de profissionalismo. Espero sinceramente que as vossas carreiras continuem a brilhar tanto quanto têm brilhado até agora.

Gostaria também de expressar a minha gratidão à Universidade Fernando Pessoa, instituição que me acolheu ao longo destes anos de formação.

Sou grato pelas oportunidades de aprendizagem, pelos recursos disponibilizados e pelo ambiente académico que favoreceu o meu crescimento pessoal e profissional.

Levo comigo não apenas o conhecimento adquirido, mas também as experiências vividas, os desafios superados e os professores cuja dedicação e exemplo deixaram uma marca profunda na minha formação.

Alla mia famiglia ,

non siamo una famiglia perfetta lo so, ma nella nostra imperfezione siamo unici e so che avete dato tutto quello che avete potuto per me e Ale ,e forse anche di piu . Mamma spero che tua sia orgogliosa di me, questo è solo l'inizio lo so , ma ci pensi? qualche anno fa questo non era neanche un immaginabile traguardo ti voglio un bene dell'anima grazie di tutto. ale tutto andrà bene diventerai un grande medico lo so, abbi pazienza fede e resilienza tutto arriva . Non sono mai stato il figlio migliore del mondo lo so , ma questo non significa che non vi rispetti e non vi ammiri tutto il contrario siete stata la mia ancora di salvezza in un mare in burrasca dove alcune volte avrei anche potuto mollare la presa ma la mia ancora era li ben salda e non mi ha fatto affondare .

ad Annachiara,

amore mio , sono passati 6 anni, ti ricordi quando me ne sono andato e piangevamo in aeroporto? Chi l'avrebbe mai detto che sarebbe passato tutto questo tempo. Grazie , grazie e ancora grazie, per il supporto, la pazienza l'amore, non sono una persona facile lo so anzi tutto il contrario. Solo tu mi hai capito davvero, vedi in me il valore che certe volte neanche io vedo, se sono arrivato e anche grazie a te. In un mondo dove le cose una volta rotte si buttano, noi invece abbiamo sempre riparato anche nei momenti in cui sembrano impossibile. La cura e il rispetto che mi dai sono un bene prezioso, energia che mi nutre. Goditi questo traguardo insieme a me perché solo noi due sappiamo quanto è stato difficile. grazie ancora amore mio ti amo.

ao meu colega de casa Luís,

Eu estava completamente sozinho quando cheguei em Portugal. No começo, não foi fácil parecia um mundo novo no qual eu tinha sido lançado, sem nenhum ombro em que pudesse me apoiar.

Mas você apareceu. Entrou naquela casa e decidiu, sem que eu pedisse, me acolher como um irmão mais velho. Quantas risadas e quantas vezes você me ouviu te chamar no meio da noite, só pra tentar me acalmar antes dos exames.

Obrigado, meu amigo.

A miei amici e colleghi,

Nicola, Davide , Antonio , mattia , Giovanni , Osvaldo e tutto il resto della squadra. siamo stati una grande famiglia, non è facile per nessuno andare via dal proprio paese per cercare fortuna altrove, la determinazione è importante ma da soli non siamo nessuno. Ci voglio i giusti compagni di viaggio, pazzi, simpatici, altruisti , tutti valori che creano un mix per arrivare insieme al successo . grazie amici miei per tutto sperando che le nostre strade si possano rincrociare il prima possibile e che tutti voi abbiate grande successo professionale come meritate.

RESUMO

A cárie dentária é uma das doenças orais mais prevalentes no mundo e resulta da interação entre fatores ambientais, microbiológicos, comportamentais e genéticos. Nos últimos anos, tem sido crescente o interesse em compreender o papel dos fatores genéticos na sua etiologia, particularmente as variações no gene do receptor da vitamina D (VDR). O VDR é fundamental na regulação do metabolismo do cálcio e fósforo e na modulação da resposta imune, elementos essenciais para a integridade do esmalte dentário e o controlo do biofilme oral. Esta revisão narrativa teve como objetivo analisar criticamente os estudos que investigaram a associação entre polimorfismos do gene VDR e a suscetibilidade à cárie dentária em diferentes populações. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, ScienceDirect e Web of Science. Foram utilizados os filtros de artigos completos disponíveis online e o limite temporal de 2015 a 2025, assim como foram aplicados critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. No total, foram incluídos 17 estudos caso-controlo ou populacionais. Os polimorfismos mais analisados foram FokI (rs2228570), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410) e BglI (rs739837). De forma geral, os resultados demonstraram uma associação consistente entre os SNPs FokI e TaqI e o risco de cárie em populações asiáticas e do Oriente Médio, enquanto nas populações latino-americanas e europeias os resultados foram mais heterogêneos ou negativos. Também foi observada uma possível interação entre fatores genéticos e ambientais, como dieta cariogénica e hábitos de higiene oral. As evidências atuais sugerem que os polimorfismos do gene VDR podem influenciar a suscetibilidade à cárie dentária, embora a força da associação varie entre diferentes contextos étnicos e geográficos. Estudos futuros com maiores amostras e metodologias padronizadas são necessários para esclarecer o papel definitivo dessas variantes genéticas na etiologia da cárie.

Palavras-chave: Vitamina D; VDR; polimorfismo genético; cárie dentária; suscetibilidade genética

ABSTRACT

Dental caries is one of the most prevalent oral diseases worldwide and results from the interaction of environmental, microbiological, behavioral, and genetic factors. In recent years, there has been growing interest in understanding the role of genetic factors in its etiology, particularly variations in the vitamin D receptor (VDR) gene. The VDR is essential for regulating calcium and phosphorus metabolism and modulating the immune response, essential elements for the integrity of tooth enamel and the control of oral biofilm. This narrative review aimed to critically analyze studies investigating the association between VDR gene polymorphisms and susceptibility to dental caries in different populations. The literature search was conducted in the PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, and Web of Science databases. Filters for full-text articles available online and a time limit of 2015 to 2025 were used, as well as pre-established eligibility criteria. In total, 17 case-control or population-based studies were included. The most frequently analyzed polymorphisms were FokI (rs2228570), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), and BglI (rs739837). Overall, the results demonstrated a consistent association between the FokI and TaqI SNPs and caries risk in Asian and Middle Eastern populations, while in Latin American and European populations, the results were more heterogeneous or negative. A possible interaction between genetic and environmental factors, such as cariogenic diet and oral hygiene habits, was also observed. Current evidence suggests that VDR gene polymorphisms may influence susceptibility to dental caries, although the strength of the association varies across ethnic and geographic contexts. Future studies with larger sample sizes and standardized methodologies are needed to clarify the definitive role of these genetic variants in caries etiology.

Keywords: Vitamin D; VDR; genetic polymorphism; dental caries; genetic susceptibility

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	ix
ABSTRACT	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xv
ÍNDICE DE TABELAS.....	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS	xix
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. METODOLOGIA.....	5
2.1. Materiais e métodos.....	5
2.1.1. Fontes e estratégia de pesquisa bibliográfica	5
2.1.2. Critérios de elegibilidade.....	6
2.1.3. Processo de seleção dos estudos.....	6
2.1.4. Extração e análise dos dados	6
2.1.5. Seleção dos estudos	7
3 RESULTADOS	9
3.1. Características dos estudos selecionados.....	9
3.2 Discussão	17
4. CONCLUSÃO.....	25
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Mecanismos da vitamina D. (Adaptado de Voltan et al., 2023).....	2
Figura 2 Via de transdução do sinal da vitamina D. (Adaptado de Gohil et al., 2014)...	3
Figura 3 Mapa físico do cromossoma 12, evidenciado a localização do gene VDR e os seus polimorfismos (Adaptado de Sadeghi et al., 2021).	4
Figura 4 Fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).....	7
Figura 5 Distribuição da população estudada.....	9
Figura 6 Distribuição da faixa etária população.....	11
Figura 7 Distribuição dos polimorfismos estudados.	12

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Critérios PICO 5

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na revisão (continua na página seguinte)
..... 13

LISTA DE ABREVIATURAS

- DMFT** *Decayed, Missing and Filled Teeth* (Dentes cariados, perdidos e obturados)
- ICDAS** *International Caries Detection and Assessment System* (Sistema Internacional de Detecção e Avaliação de Cárie)
- PCR** *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase)
- PUFA** *Pulpal involvement, Ulceration, Fistula, Abscess* (Polpa, Úlcera, Fístula e Abscesso)
- SNP** *Single nucleotide polymorphism* (Polimorfismos de nucleótido único)
- VDR** *Vitamin D Receptor* (Recetor da Vitamina D)

1. INTRODUÇÃO

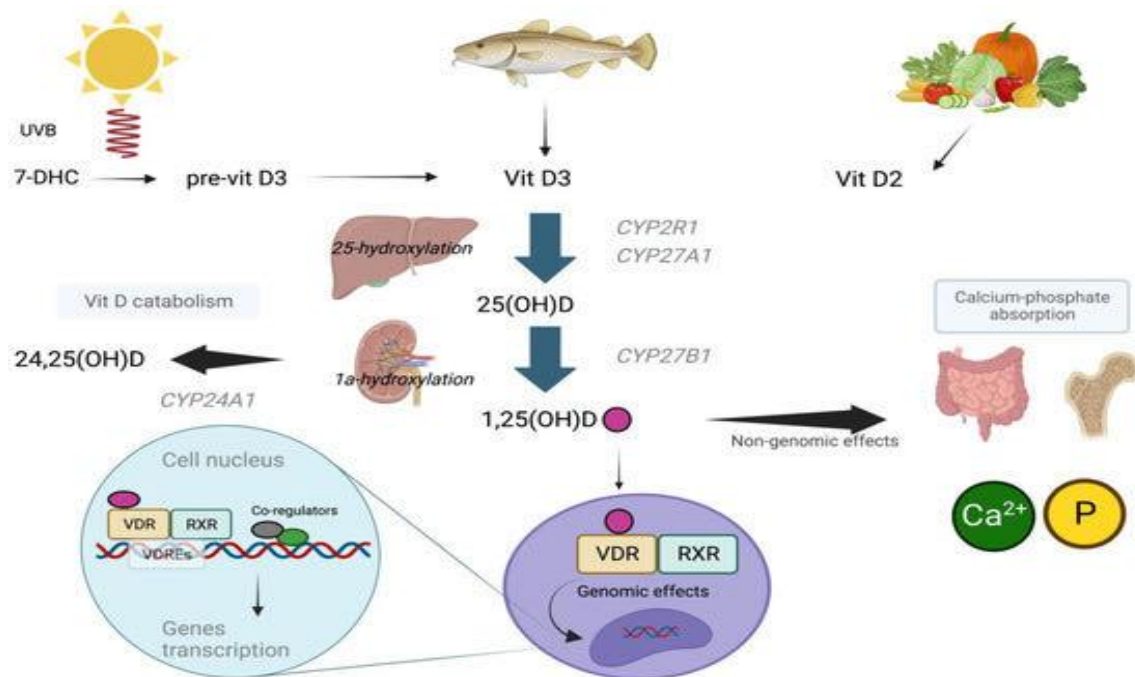
A cárie dentária é uma doença infecciosa crônica altamente prevalente em todo o mundo, especialmente entre crianças e adolescentes, e representa um desafio contínuo para a saúde pública (Pincioli, 2022). A sua etiologia é complexa e multifatorial, incluindo a interação entre fatores microbianos (como *Streptococcus mutans*), dieta rica em açúcares, higiene oral deficiente, condições socioeconômicas e predisposição genética (de Meireles et al., 2023).

Os fatores microbiológicos e ambientais causadores da cárie dentária têm sido extensivamente estudados. No entanto, as exposições microbianas e ambientais cariogênicas não são suficientes para explicar a suscetibilidade à cárie. A suscetibilidade do hospedeiro é destacada por potenciais fatores genéticos para o risco de cárie. Mais de 20 genes candidatos foram relatados, incluindo genes de formação de esmalte, genes de resposta imune e genes relacionados à saliva, paladar e outros (Vieira et al., 2014).

A vitamina D é um composto esteróide lipossolúvel que regula os níveis de cálcio e fósforo através do intestino. Esta vitamina pode ser encontrada no corpo humano como vitamina D3 (colecalfiferol) e vitamina D2. Ambos são convertidos em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), que atua como um marcador biológico para os níveis de vitamina D no soro. Quando a 25(OH)D atinge os rins, ela é convertida em calcitriol (1,25(OH)2D), a forma mais ativa de vitamina D, com meia-vida mais curta (Oliveira et al., 2015; Voltan et al., 2023) (Figura 1).

A deficiência de vitamina D é definida quando os níveis de 25 (OH) D estão abaixo de 20 ng / mL (50 nmol /L) e há uma insuficiência entre 21-29 ng / mL (50-75 nmol /L). A deficiência de vitamina D tem, portanto, é um distúrbio no metabolismo do cálcio, fósforo e osso e está associada ao aumento do risco de condições neoplásicas, metabólicas e imunológicas (Pfortenhauer & Shubrook, 2017).

Figura 1 Mecanismos da vitamina D. A figura ilustra o metabolismo da vitamina D, desde a sua biossíntese (ao nível da pele) a partir dos seus precursores, obtidos essencialmente pela dieta (D2 e D3) e subsequente metabolização (hidroxilação) a nível renal e hepático. A forma ativa inicia uma via de sinalização de sinal de ação transcricional desencadeando a expressão genética de fatores envolvidos na absorção intestinal de cálcio e fósforo e respetiva biomineralização (Adaptado de Voltan et al., 2023).



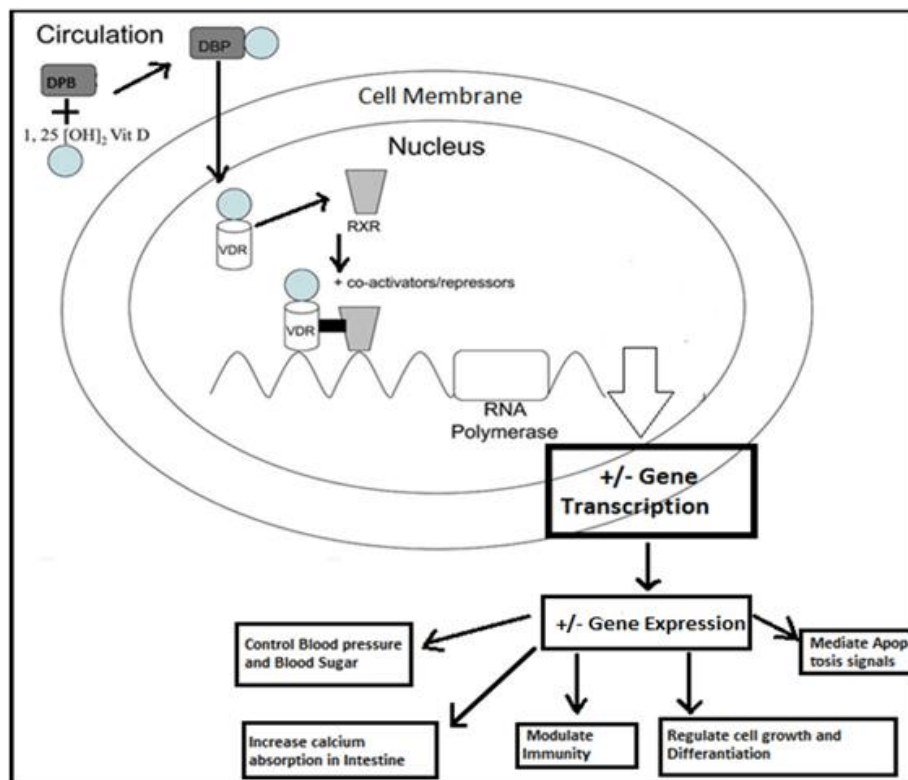
A mineralização dentária ocorre concomitantemente com a mineralização esquelética, de modo que distúrbios no metabolismo mineral afetam ossos e dentes. Como a Vitamina D tem um papel crucial na mineralização dentária e óssea, baixos níveis de vitamina D podem levar a defeitos dentários e hipomineralizados (D'Ortenzio et al., 2018).

Entre os principais mecanismos associados à deficiência de vitamina D grave encontram-se a hipofosfatemia e hipocalcemia com hiperparatireoidismo secundário. O hiperparatireoidismo estimula a produção renal de 1,25(OH)2D e a absorção de cálcio a nível intestinal, aumentando a remodelação óssea e pode levar ao aumento dos níveis séricos de iões cálcio e diminuição dos níveis séricos de fosfato inorgânico (Nireeksha et al., 2022). Portanto, a mineralização dentária adequada é inibida devido à perda das vias de sinalização de Vitamina D no ameloblastos e odontoblastos na criança, e no ligamento periodontal e eixo osteoblástico /osteocitário no adulto, pois as concentrações de iões cálcio e fosfato são baixas (Dudding et al., 2015).

A atividade biológica da Vitamina D é modulada e modificada pela proteína do recetor de vitamina D (VDR). O VDR é responsável pela expressão de muitos genes envolvidos

na proliferação e diferenciação celular, homeostase cálcio-fosfato e resposta imune (Nireeksha et al., 2022) (Figura 2).

Figura 2 Via de transdução do sinal da vitamina D. A vitamina D na sua forma ativa circula ligada a DBP (vitamin D binding protein) que chegando à célula alvo, liberta a vitamina D que atravessa a membrana citoplasmática, liga-se ao recetor citoplasmático de vitamina D (VDR). O VDR é transportado para o núcleo iniciando-se a activação e repressão da transcrição de genes alvo, que no seu conjunto estão relacionados com a absorção intestinal de cálcio, controlo da pressão arterial, controlo glicémico, modelação da imunidade, regulação do crescimento celular e da apoptose e diferenciação celular (Adaptado de Gohil et al., 2014).



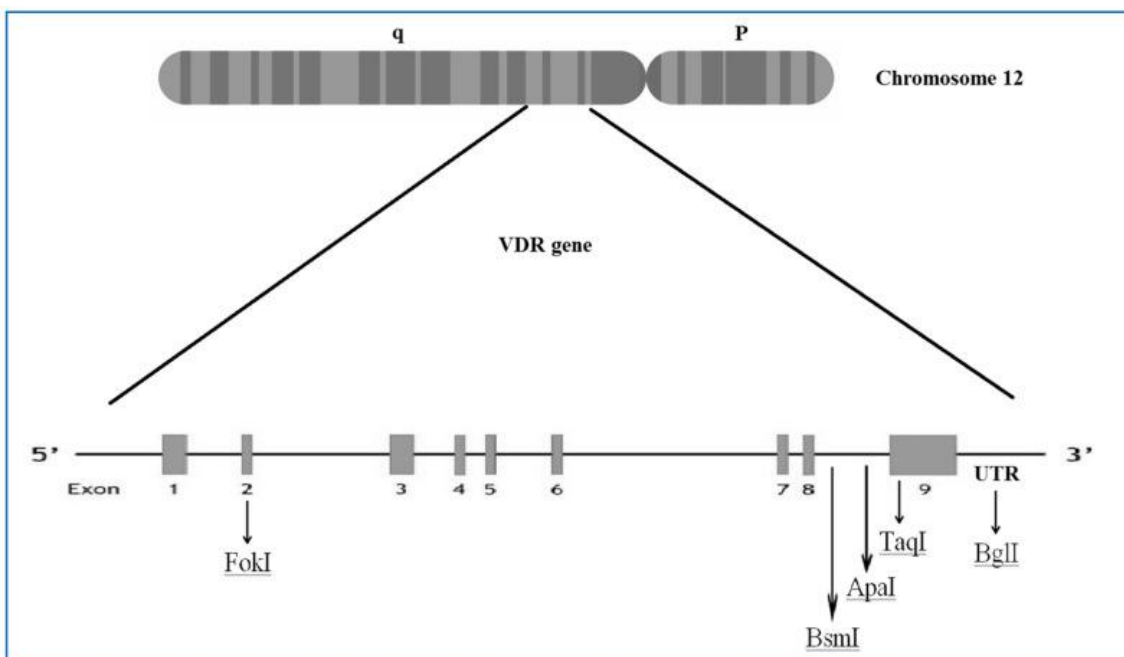
O receptor de vitamina D (VDR) é considerado um mediador para o efeito da biomineralização relacionada à Vitamina D. O VDR está envolvido na biomineralização durante o desenvolvimento do tecido mineralizado, como o esmalte ósseo e dentário (Yu et al., 2017).

O VDR é expresso pelo gene VDR, cujos polimorfismos afetam a estrutura e logo a função da proteína VDR. Os polimorfismos da VDR podem afetar tanto as componentes não codificantes do gene (intrões) ou as componentes codificantes (exónicas) do DNA. Mudanças nos intrões não influenciam o produto da proteína, mas podem modificar o grau de expressão génica. Por outro lado, alterações em partes exónicas do gene afetam a sequência proteica, exceto polimorfismos sinónimos, que são alterações nas porções

exônicas mas que não alteram a sequência de aminoácidos, logo a estrutura da proteína não é alterada. Estas variações, em particular as modificações que envolvem apenas um nucleótido, os SNP (do inglês *single nucleotide polymorphism*) serão responsáveis pela criação ou remoção de locais de reconhecimento de enzimas de restrição, que por sua vez, geram fragmentos de DNA com diferentes comprimentos relativamente à sequência original (Qin et al., 2024).

Os polimorfismos mais comuns do gene VDR, que têm sido relacionados a condições orais e sistêmicas, são BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), BglI (rs739837), ApaI (rs7975232), FokI (rs10735810) (Sadeghi et al., 2021).

Figura 3 Mapa físico do cromossoma 12, evidenciado a localização do gene VDR e os seus polimorfismos (Adaptado de Sadeghi et al., 2021).



Desta forma, o objetivo desta revisão narrativa visa clarificar a magnitude da associação entre essas variantes e o risco de cárie em diferentes populações, através da identificação dos principais polimorfismos do gene VDR estudados em relação à cárie dentária e da avaliação das evidências quanto à associação entre esses polimorfismos e a presença ou severidade da cárie dentária.

2. METODOLOGIA

2.1. Materiais e métodos

Esta revisão narrativa seguiu as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) e foram considerados os critérios PICO (População; Intervenção, Comparação e *Outcome*) que podem ser consultados na Tabela 1.

Tabela 1: Critérios PICO

CRITÉRIO	DESCRIÇÃO
População (P)	Indivíduos (crianças, adultos ou idosos) com avaliação clínica de cárie dentária.
Intervenção (I)	Presença de polimorfismos no gene VDR (ex: FokI, BsmI, ApaI, TaqI, rs731236, etc.).
Comparação (C)	Indivíduos sem polimorfismos no gene VDR ou com diferentes variações genéticas.
Outcome (O)	Maior ou menor suscetibilidade à cárie dentária, DMFT score, perda dentária

2.1.1. Fontes e estratégia de pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada no dia 17 de junho de 2025 nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, *ScienceDirect* e *Web of Science* utilizando como filtros o limite temporal 2015-2025 e artigos completos disponíveis online e as seguintes palavras-chave combinadas entre si com os operadores booleanos AND e/ou OR: “*dental caries*”, “*vitamin D receptor*”, “*tooth decay*”, “*single nucleotide polymorfisms*”, “VDR”, “*genetic variant*”, “*polymorphism*” e “*mutation*”

A *query* utilizada foi: ("VDR"[Title/Abstract] OR "vitamin D receptor"[Title/Abstract]) AND ("dental caries"[Title/Abstract] OR "tooth decay"[Title/Abstract] OR "oral health"[Title/Abstract]) AND ("polymorphism"[Title/Abstract] OR "genetic variant"[Title/Abstract] OR "SNP"[Title/Abstract] OR "mutation"[Title/Abstract])

2.1.2. Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

1. Estudos clínicos em humanos (transversais, caso-controle, coorte, genéticos).
2. Indivíduos de qualquer idade com avaliação clínica de cárie dentária ou saúde óssea.
3. Estudos que avaliem SNPs no gene VDR (qualquer variante conhecida).
4. Artigos em português, inglês, francês ou italiano.
5. Publicações nos últimos 10 anos (2015–maio 2025).
6. Associação clara entre genótipos de VDR e parâmetros clínicos dentários.
7. Artigos revisados por pares.

Critérios de exclusão:

1. Estudos em animais, exclusivamente *in vitro*, revisões narrativas ou cartas ao editor.
2. Populações exclusivamente sindrômicas ou sem foco primário em cárie/ossos.
3. Estudos que não avaliem o gene VDR.
4. Artigos fora dos idiomas especificados.
5. Estudos sem desfechos clínicos relevantes (exemplo: apenas níveis séricos de vitamina D).

2.1.3. Processo de seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em várias etapas. Inicialmente, os títulos e resumos foram analisados para avaliar a relevância face ao tema de investigação. Posteriormente, os artigos completos foram lidos na íntegra, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão definidos.

2.1.4. Extração e análise dos dados

A extração dos dados foi realizada com recurso a um quadro padronizado, contendo os seguintes campos: tipo de estudo, características da amostra, polimorfismos estudados, resultados principais e conclusões quanto à associação com cárie.

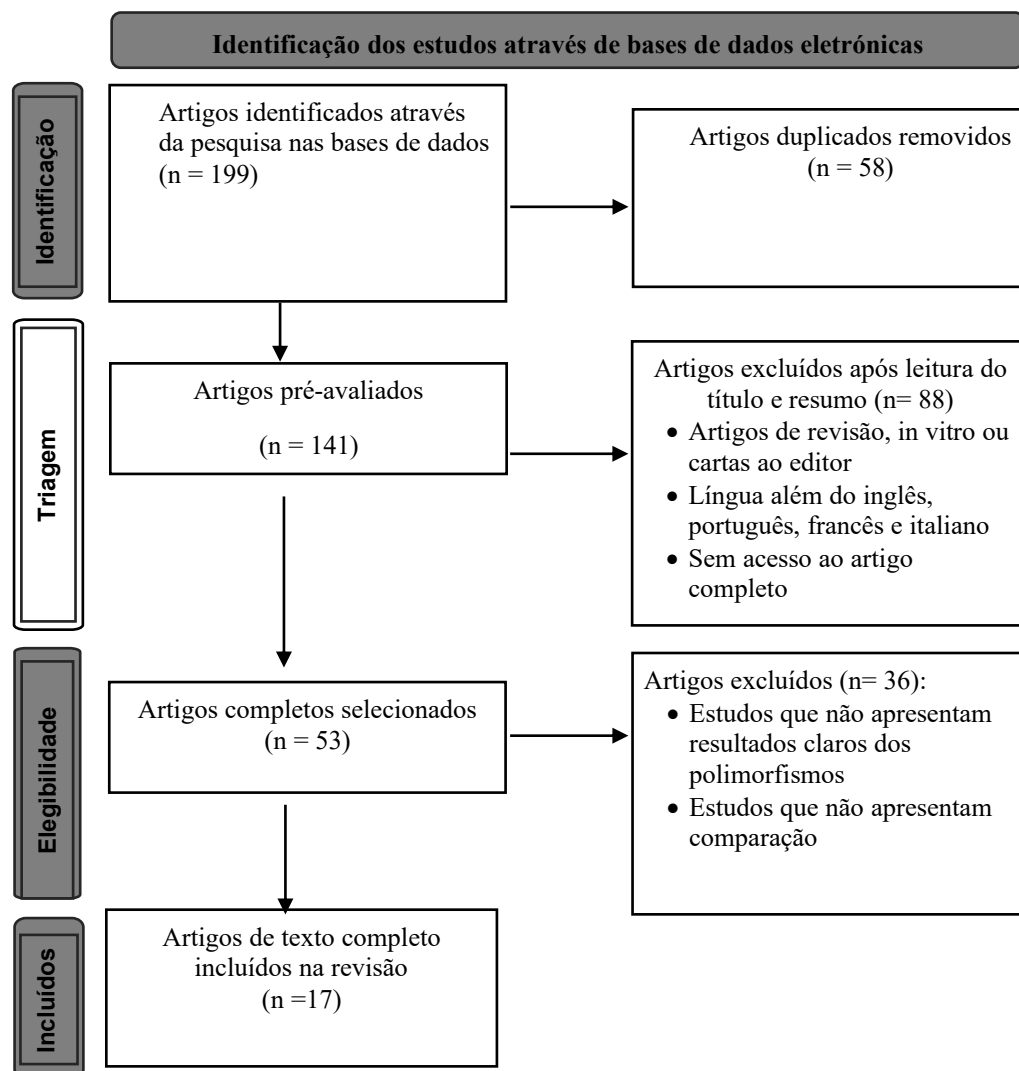
Os dados foram sistematizados numa tabela síntese e analisados de forma narrativa.

2.1.5. Seleção dos estudos

Inicialmente, obteve-se um total de 199 artigos das várias bases de dados (119 na *PubMed*, 34 na *ScienceDirect* e 46 na *Web of Science*). Destes resultados, 58 artigos estavam duplicados, tendo então sido excluídos os repetidos. Nos 141 artigos restantes realizou-se uma triagem inicial somente pela leitura do título e resumo, o que levou à exclusão de 88 artigos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão e/ou o objetivo primário estabelecido para o trabalho.

Para leitura integral, restaram um total de 53, dos quais 36 artigos foram eliminados por não estarem de acordo com o objetivo desta revisão. O processo de triagem encontra-se definido no diagrama PRISMA que pode ser consultado na Figura 4.

Figura 4 Fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)



3 RESULTADOS

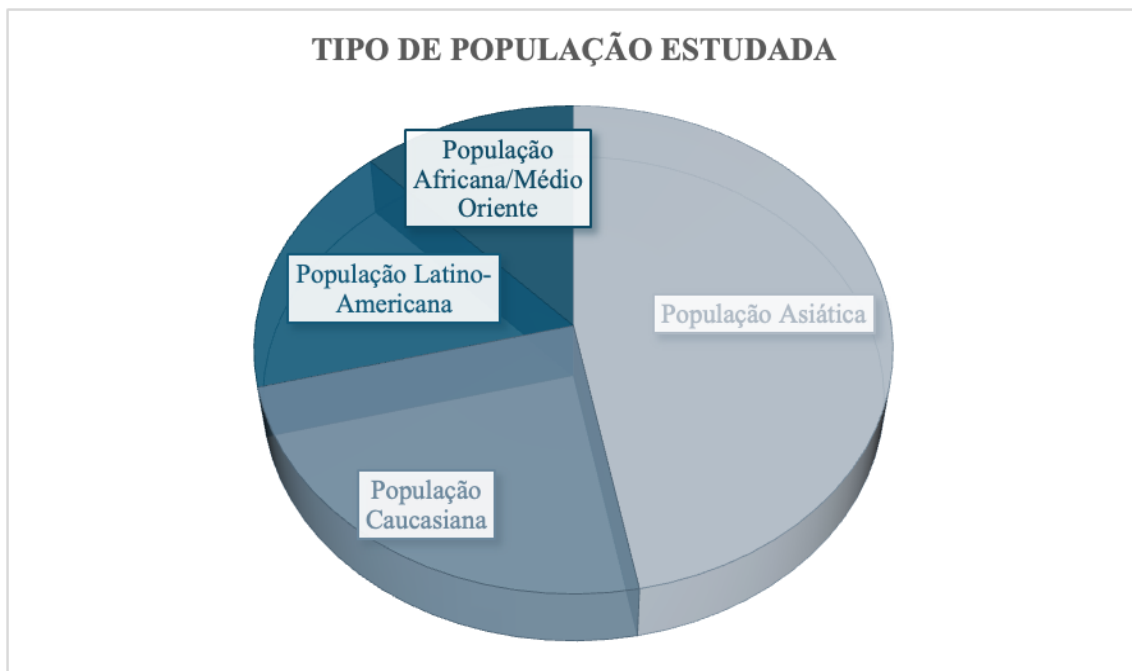
3.1. Características dos estudos selecionados

As características e resultados dos 17 estudos incluídos são apresentados na Tabela 2.

Os dezassete estudos incluídos nesta revisão narrativa investigaram a associação entre polimorfismos no gene VDR e a cárie dentária, em diferentes populações pediátricas e adultas. A maioria dos estudos adotou um delineamento caso-controlo.

Os 17 estudos analisaram populações de diferentes origens étnicas e geográficas, o que evidencia a diversidade da investigação sobre polimorfismos do gene VDR na cárie dentária (cf. Figura 5).

Figura 5 Distribuição da população estudada: 47% Asiática, 24% caucasiana, 17% Latino-Americana, 12% Africana/Medio Oriental.



A maioria dos estudos foi realizada em populações asiáticas, incluindo China (Hu et al., 2015; Yu et al., 2017; Kong et al., 2017; Qin et al., 2019), Índia (Aribam et al., 2020; Protyusha & Sundharam, 2021; Nireeksha et al., 2022) e Indonésia (Gani et al., 2021). Nesses estudos, observou-se uma maior frequência dos alelos de risco, principalmente do SNP FokI, sugerindo predisposição genética elevada nessas populações.

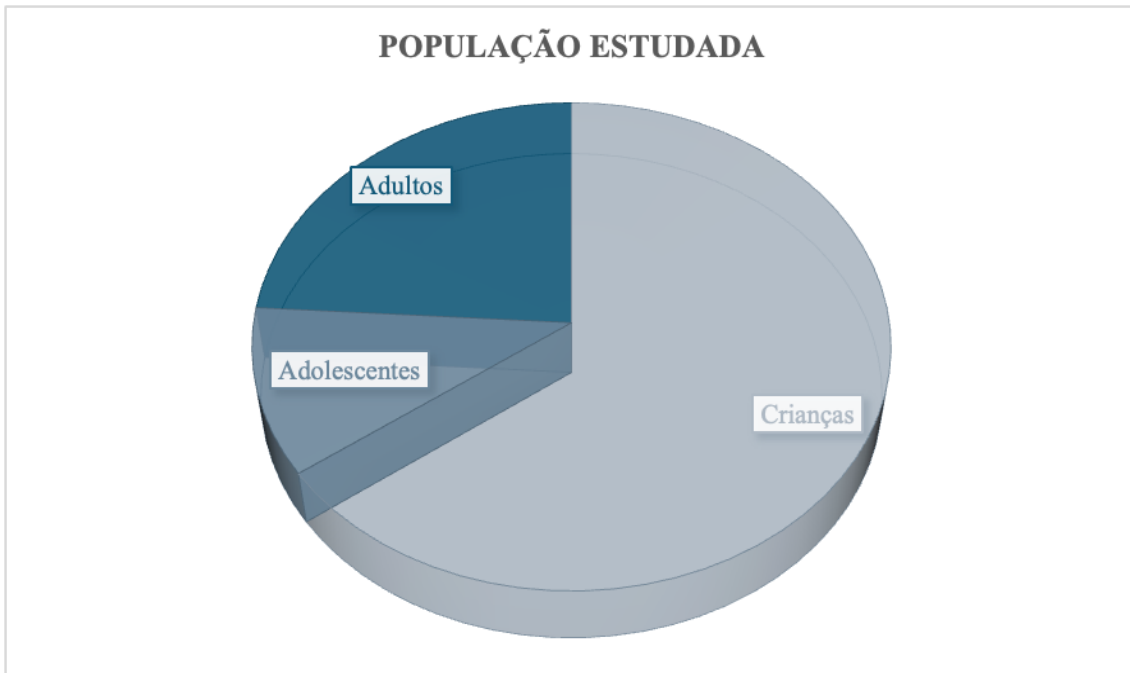
Também nas populações caucasianas, os estudos realizados na Turquia (Cogulu et al., 2016; Şengün et al., 2024; Özmen et al., 2025) e República Checa (Izakovicova Holla et al., 2017) relataram associações relevantes entre o SNP TaqI e a cárie, embora com resultados mais heterogêneos. Esses dados indicam que, apesar de haver associação, as frequências alélicas e os efeitos genéticos podem ser distintos em diferentes etnias.

Estudos no Brasil, correspondendo a populações Latino-Americanas, (Barbosa et al., 2020; Madalena et al., 2020; Fatturi et al., 2020) não mostraram associação entre variantes do VDR e cárie, mas reportaram efeitos na hipomineralização do esmalte, refletindo um possível perfil genético pleiotrópico.

Dois estudos em países do Médio Oriente (população Africana/Médio Oriente) (Al-Hadithi et al., 2024, no Iraque, e Mahmoud et al., 2025, no Egito) encontraram associação entre o SNP TaqI e maior risco de cárie, inclusive com impacto sobre a severidade da doença.

A maior parte dos estudos concentrou-se em populações pediátricas, o que é relevante considerando a maior vulnerabilidade das crianças ao desenvolvimento precoce de cárie. 11 estudos investigaram exclusivamente crianças, refletindo preocupação com a prevenção da cárie desde a infância, dois estudos (Izakovicova Holla et al., 2017; Yu et al., 2017) avaliaram adolescentes com foco na dentição permanente e 4 estudos (Hu et al., 2015; Protyusha & Sundharam, 2021; Nireeksha et al., 2022; Ozmen et al., 2025) avaliaram adultos, destacando a importância da investigação em outras faixas etárias (cf. Figura 6).

Figura 6 Distribuição da faixa etária população: 65 % crianças ,24% adultos ,11% adolescentes.



A maioria dos estudos avaliou mais que um polimorfismo no gene VDR sendo que 8 estudos avaliaram apenas um polimorfismo: 7 avaliaram apenas o polimorfismo TaqI e 1 estudo avaliou apenas o polimorfismo FokI (rs2228570). A distribuição dos polimorfismos estudados encontra-se representada na figura 7.

Figura 7 Distribuição dos polimorfismos estudados: 34% *TaqI* (rs731236) ,13% *FokI* (rs10735810) 16 % *FokI* (rs2228570), 13 % *ApaI* (rs7975232), 11% *BsmI* (rs1544410) ,8% *TaqI/bgII* (rs739837), 5 % *Cdx-2* (rs11568820).

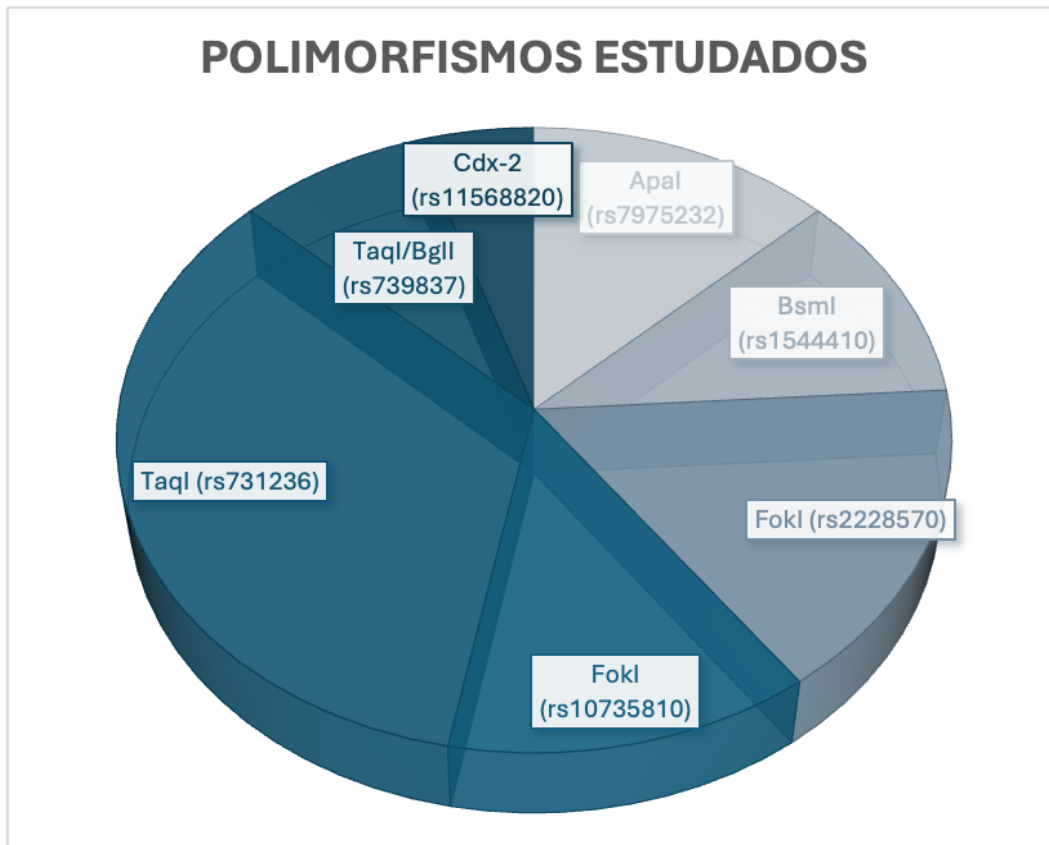


Tabela 2. Características dos estudos incluídos na revisão (continua na página seguinte)

Estudo (Autor/Ano)	Tipo de Estudo	Gene	Variante / SNP	População / País	Faixa Etária	Manifestações Oraís	Principais Conclusões	Outros Dados
Hu et al., 2015	Estudo caso - controlo	VDR	TaqI (rs731236)	China	483 adultos (30-67 anos)	Cárie dentária	Genótipo Tt foi mais frequente nos casos do que nos controlos (14% vs 4,3%). OR = 3.80 (IC95%: 1.79–8.07); p = 0.0002: Alelo 't' associado com maior risco de cárie.	Genotipagem por PCR-RFLP; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.
Cogulu et al., 2016	Estudo caso- controlo	VDR	TaqI (rs731236) ApaI (rs7975232) FokI (rs10735810) Cxd2 (rs11568820)	Turquia	155 Crianças (10,19 ± 1,61 anos)	Cárie dentária	Houve diferença estatisticamente significativa na frequência dos genótipos TaqI (tt) entre crianças ativas e livres de cárie (p = 0,029). Não foram detetadas diferenças significativas entre os genótipos ApaI, FokI, Cxd2 e cárie dentária.	Genotipagem por PCR-RFLP; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.
Izakovicova Holla et al., 2017	Estudo caso- controlo	VDR	TaqI (rs731236)	Republica Checa	388 Adolescentes (13-15 anos)	Cárie dentária e gengivite	Nenhuma associação significativa entre VDR TaqI e cárie dentária. No entanto, associação significativa encontrada com gengivite (p < 0.05).	Genotipagem por PCR com sonda TaqMan; DMFT como índice clínico de cárie.
Kong et al., 2017	Estudo caso- controlo	VDR	BsmI (rs1544410) TaqI (rs731236) ApaI (rs7975232) FokI (rs10735810)	China	180 crianças (4 - 7 anos)	Cárie dentária	A análise de regressão logística ajustada demonstrou que o polimorfismo BsmI com genótipo Bb esteve associado ao aumento do risco de cárie dentária decidua. Os polimorfismos ApaI, TaqI e FokI não foram associados à cárie dentária.	Genotipagem por PCR-RFLP; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.
Yu et al., 2017	Estudo caso- controlo	VDR	FokI (rs10735810) BsmI (rs1544410) TaqI (rs731236) ApaI (rs7975232)	China	400 adolescentes (12 anos)	Cárie dentária	Entre os quatro polimorfismos do gene VDR examinados, o aumento da frequência do genótipo CT e CC do polimorfismo do gene FokI VDR foi associado à cárie dentária ($\chi^2 = 17,813$; p ≤ 0,001; OR = 1,73) em adolescentes de 12 anos, em comparação com os controlos.	Genotipagem por PCR-RFLP; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.

Variações no Gene do Receptor da Vitamina D (VDR) e sua Associação na Cárie Dentária: Uma Revisão Narrativa

Estudo (Autor/Ano)	Tipo de Estudo	Gene	Variante / SNP	População / País	Faixa Etária	Manifestações Orais	Principais Conclusões	Outros Dados
Qin et al., 2019	Estudo caso-controlado	VDR	TaqI (rs731236) ApaI (rs7975232) FokI (rs10735810) BsmI (rs1544410) Cdx2 (rs11568820)	China	549 crianças (3-5 anos)	Cárie dentária	Não houve diferenças entre os grupos de risco de cárie nas frequências dos polimorfismos. Nenhuma das variantes do gene VDR foi um marcador adequado para a identificação de crianças com risco aumentado de cárie dentária decídua.	Genotipagem por PCR com sonda TaqMan; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.
Aribam et al., 2020	Estudo caso-controlado	VDR	TaqI (rs731236)	Índia	120 crianças (6-12 anos)	Cárie dentária	Associação SNP com carie não estatisticamente significativa, mas tendência de maior incidência com genótipos Tt e tt.	Genotipagem por PCR-RFLP; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.
Barbosa et al., 2020	Estudo caso-controlado	VDR	FokI (rs2228570) BglI (rs739837)	Brasil	353 crianças (8-11 anos)	Cárie dentária e gengivite	Nenhuma associação estatisticamente significativa entre os genótipos FokI/BglI e cárie ou gengivite.	Genotipagem por PCR em tempo real; avaliação clínica da cárie pelo índice ICDAS.
Fatturi et al., 2020	Estudo populacional	VDR	FokI (rs2228570) BglI (rs739837)	Brasil	731 crianças (8 anos)	Cárie dentária e MIH (Hipomineralização molar-incisivo)	Não houve correlação entre os polimorfismos e a cárie dentária. O alelo G de BglI associou-se a casos de MIH.	Genotipagem por PCR com sonda TaqMan; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.
Madalena et al., 2020	Estudo caso-controlado	VDR	FokI (rs2228570) BglI (rs739837)	Brasil	157 crianças (6-12 anos)	Cárie dentária	Nenhuma associação estatística foi encontrada entre os SNPs FokI/bgII e carie dentaria.	Genotipagem por PCR com sonda TaqMan; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.
Gani et al., 2021	Estudo caso-controlado	VDR	TaqI (rs731236)	Indonésia	100 Adultos (idade não especificada)	Cárie dentária	Genótipos TT (92 %) e CT (8 %) mais comuns nos casos. Alelo T significativamente associado à cárie ($p < 0,05$); CC ausente. Indivíduos com alelo T têm 4,6 vezes mais hipótese de desenvolver cárie.	Genotipagem por PCR-RFLP; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.

Variações no Gene do Receptor da Vitamina D (VDR) e sua Associação na Cárie Dentária: Uma Revisão Narrativa

Estudo (Autor/Ano)	Tipo de Estudo	Gene	Variante / SNP	População / País	Faixa Etária	Manifestações Orais	Principais Conclusões	Outros Dados
Prottyusha & Sundharam 2021	Estudo caso-controle	VDR	TaqI (rs731236)	Índia	196 adultos (18-60 anos)	Cárie dentária	O polimorfismo TaqI não se associou à presença de cárie, mas o genótipo Tt foi significativamente mais frequente em indivíduos com cárie mais severa (p = 0,008).	Genotipagem por PCR-RFLP; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.
Nireeksha et al., 2022	Estudo caso-controle	VDR	FokI (rs2228570)	Índia	377 adultos (18 - 40 anos)	Cárie dentária ativa com complicações pulpares. (P), Ulceração causada por fragmentos de dentes deslocados (U), fístula (F) e abscesso (A)	Os genótipos TC e CC de FokI RFLP (rs2228570) em VDR predispõem os indivíduos a se enquadrarem no grupo cárie-ativo.	Genotipagem por PCR-RFLP; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT e PUFA.
Al-Hadithi et al., 2024	Estudo caso-controle	VDR	FokI (rs10735810) FokI (rs2228570) BsmI (rs1544410) TaqI (rs731236) ApaI (rs7975232)	Iraque	100 crianças (10,2 ± 1,21 anos)	Cárie dentária	Observou-se diferença estatisticamente significativa na frequência de genótipos FokI (CC) entre crianças com cárie e sem cárie (P<0,05).	Genotipagem por PCR-RFLP; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.
Sengün et al., 2024	Estudo caso-controle	VDR	ApaI (rs7975232) TaqI (rs731236) FokI (rs2228570)	Turquia	128 Crianças (3 - 6 anos)	Cárie dentária	Nenhuma mutação foi detetada no gene VDR em nenhum dos grupos, e não houve diferença significativa observada em termos do número de polimorfismos ApaI, TaqI e FokI.	Genotipagem por PCR-RFLP; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.
Mahmoud et al., 2025	Estudo caso-controle	VDR	TaqI (rs731236)	Egipto	200 crianças (6.-12 anos)	Cárie dentária	Os genótipos do polimorfismo VDR TaqI (rs731236) apresentaram associação significativa com a suscetibilidade à cárie dentária. Indivíduos com o genótipo GG apresentaram risco mais elevado, enquanto o genótipo AA foi mais frequente nos indivíduos livres de cárie.	Genotipagem por PCR-RFLP; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.
Özmen et al., 2025	Estudo caso-controle piloto	VDR	Taq I (rs731236)	Turquia	236 Adultos (20 - 44 anos)	Cárie dentária, Indivíduos periodontalmente saudáveis com menos de 10% de sangramento	Genótipo VDR TaqI sem associação significativa com cárie na população turca (p = 0,659).	Genotipagem por PCR em tempo real; avaliação clínica da cárie pelo índice DMFT.

3.2 Discussão

O VDR é um fator chave na modulação da resposta imune e na regulação da expressão de peptídeos antimicrobianos, como as defensinas e a catelicidina LL-37, fundamentais para o controlo da microbiota oral (Gupta et al., 2019). Polimorfismos nesse gene podem comprometer a ação do recetor, levando a uma menor ativação das vias protetoras mediadas pela vitamina D. Essa condição resulta num aumento do risco de proliferação bacteriana e desequilíbrio do biofilme, favorecendo a instalação e progressão da cárie (Li et al., 2017).

No conjunto dos estudos analisados, a maioria concentrou-se em populações pediátricas, incluindo crianças pequenas, crianças em idade escolar e adolescentes. As faixas etárias variaram entre 3 a 12 anos nos estudos que abordaram a dentição decídua e mista, enquanto outros estudos incluíram adolescentes de até 18 anos, focando já na dentição permanente. Esta concentração em populações pediátricas se justifica pelo fato de a infância ser um período crítico para o desenvolvimento da cárie, tanto pela imaturidade do sistema imunológico quanto pela maior exposição a fatores de risco comportamentais, como dieta rica em açúcar e higiene bucal insuficiente.

Estudos como os de Kong et al. (2017) investigaram crianças chinesas entre 3 e 7 anos e encontraram associação entre o polimorfismo BsmI e a cárie dentária decídua, embora não tenham identificado associação consistente com os polimorfismos TaqI e FokI. Em contrapartida, Mahmoud et al. (2025), ao analisar crianças egípcias de 6 a 12 anos, encontraram uma associação significativa entre o genótipo GG do TaqI e a suscetibilidade à cárie, além de uma correlação com a severidade da doença, sugerindo um possível efeito dose-dependente dos alelos de risco. Aribam et al. (2020), avaliando crianças da Índia, relataram maior frequência dos genótipos Tt e TT do TaqI em crianças com cárie, embora nem sempre os resultados tenham atingido significância estatística. Estes resultados reforçam que a fase da dentição decídua e mista representa um período de especial vulnerabilidade, no qual fatores genéticos podem ter impacto ainda mais evidente devido às características do esmalte decíduo, mais poroso e menos mineralizado, e à própria dinâmica comportamental da infância.

Nos adolescentes, o estudo de Yu et al. (2017), realizado com adolescentes chineses de 12 anos, encontrou associação significativa entre o polimorfismo FokI e a cárie na dentição permanente, observando uma maior frequência dos genótipos CT e CC nos

indivíduos com cárie. Isso evidencia que a vulnerabilidade genética se estende também à adolescência, um período crítico em que há mudanças de hábitos alimentares, diminuição da supervisão parental na higiene oral e aumento da exposição a fatores cariogênicos, fatores esses que podem amplificar o risco nos indivíduos geneticamente predispostos.

Já em adultos, os estudos de Hu et al. (2015) e Gani et al. (2021) encontraram associação do polimorfismo TaqI com a cárie em populações adultas da China e Indonésia. Nesses estudos, a faixa etária variou entre 18 e 67 anos, sendo os genótipos TT e CT mais prevalentes nos casos de cárie em comparação aos controles. Além disso, Nireeksha et al. (2022) analisaram adultos indianos com idades entre 18 e 40 anos, encontrando uma associação significativa entre os genótipos TC e CC do FokI e a presença de cárie ativa com complicações pulpares, como fístulas e abscessos. Este dado sugere que os polimorfismos do VDR podem não apenas predispor à cárie, mas também influenciar a severidade e a progressão da doença, conduzindo a manifestações mais agressivas e complexas.

Do ponto de vista funcional, o polimorfismo FokI (rs2228570) é especialmente relevante, pois resulta numa alteração no codão de iniciação do VDR, levando à produção de uma proteína mais curta e, potencialmente, menos eficiente na regulação da transcrição de genes relacionados à defesa antimicrobiana e à mineralização dentária (Lei et al., 2021).

Estudos como os de Yu et al. (2017), Nireeksha et al. (2022) e Al-Hadithi et al. (2024) encontraram associação entre o alelo mutante do FokI e maior prevalência de cárie, tanto em dentição decídua como permanente. Especificamente, Yu et al. (2017) observaram que os genótipos CT e CC do FokI foram significativamente associados à cárie em crianças chinesas de 12 anos. De forma semelhante, Al-Hadithi et al. (2024) reportaram associação entre o genótipo CC do FokI e maior risco de cárie em crianças iraquianas.

Por outro lado, estudos brasileiros como os de Barbosa et al. (2020), Fatturi et al. (2020) e Madalena et al. (2020) não encontraram associação significativa entre o FokI e a cárie, o que pode refletir diferenças genéticas e ambientais entre as populações analisadas.

O SNP TaqI (rs731236) foi analisado na maioria dos estudos. Embora o TaqI não altere a sequência da proteína, a sua posição próxima à região 3' UTR pode influenciar a

estabilidade do mRNA e a eficiência da tradução, impactando indiretamente a atividade do VDR e, conseqüentemente, a resposta imune e o metabolismo do cálcio (Lei et al., 2021).

Vários estudos relataram associação positiva entre TaqI e cárie dentária. Hu et al. (2015) encontraram uma maior frequência do genótipo Tt em indivíduos com cárie, com um odds ratio (OR) de 3.80 ($p=0.0002$), em adultos chineses, tal como Gani et al. (2021) observaram que o alelo T do TaqI foi significativamente mais prevalente nos casos de cárie em adultos indonésios, conferindo um risco 4,6 vezes maior.

Em crianças egípcias, Mahmoud et al. (2025) relataram que o genótipo GG (equivalente ao alelo de risco) estava associado a maior suscetibilidade à cárie, enquanto o genótipo AA foi mais frequente entre os indivíduos livres de cárie. Já Protyusha & Sundharam (2021) observaram que o genótipo Tt do TaqI foi mais comum em indivíduos com cárie severa, embora sem associação significativa com cárie em geral.

Entretanto, alguns estudos não encontraram associação significativa entre o TaqI e a cárie, como os de Izakovicova Holla et al. (2017) na República Checa e Özmen et al. (2025) na população turca.

Os polimorfismos ApaI (rs7975232) e BsmI (rs1544410) apresentaram resultados mais variáveis entre os estudos. Kong et al. (2017) relataram associação do BsmI com maior risco de cárie dentária decídua em crianças chinesas. Já Qin et al. (2019) e Şengün et al. (2024), por outro lado, não encontraram associação significativa entre ApaI, BsmI ou TaqI e cárie em crianças chinesas e turcas, respectivamente.

No Brasil, os estudos de Barbosa et al. (2020) e Madalena et al. (2020) também não encontraram associação significativa desses SNPs com cárie.

Essas discrepâncias podem estar relacionadas à heterogeneidade genética das populações, aos tamanhos amostrais ou a fatores ambientais como dieta e acesso aos cuidados dentários.

O polimorfismo BgII (rs739837) foi analisado por Barbosa et al. (2020) e Fatturi et al. (2020). Embora não tenham encontrado associação significativa com cárie, Fatturi et al. (2020) relataram associação do alelo G do BgII com hipomineralização molar-incisivo (MIH), sugerindo um possível efeito pleiotrópico desse polimorfismo em condições orais distintas.

Os estudos abrangeram diversas populações étnicas e geográficas: asiáticas (China, Índia, Indonésia), caucasianas (Turquia, República Checa), latino-americanas (Brasil) e africanas (Egito). A heterogeneidade genética entre as populações pode explicar parte das diferenças nos resultados.

Nas populações asiáticas, particularmente na China, Índia e Indonésia, a maioria dos estudos identificou uma associação positiva entre polimorfismos do VDR e a cárie dentária, com destaque para os SNPs FokI e TaqI. Em estudos realizados na China, como os de Hu et al. (2015), Kong et al. (2017) e Yu et al. (2017), foi observada maior prevalência dos alelos de risco desses polimorfismos em indivíduos com cárie, tanto em dentição decídua quanto permanente.

O estudo de Kong et al. (2017) evidenciou, além disso, a associação do polimorfismo BsmI com risco de cárie em dentes decíduos, enquanto Qin et al. (2019), também na China, não encontrou associação significativa com nenhum dos SNPs analisados, o que ressalta a possível influência de fatores ambientais e comportamentais.

Na Índia, os estudos de Aribam et al. (2020) e Nireeksha et al. (2022) mostraram uma tendência semelhante, com maior prevalência de cárie em indivíduos portadores dos genótipos de risco dos polimorfismos FokI e TaqI. Em adultos indonésios, Gani et al. (2021) relataram que o alelo T do TaqI foi significativamente mais frequente em indivíduos com cárie, conferindo um risco quase cinco vezes maior. Esses dados sugerem que, nas populações asiáticas, existe uma maior frequência dos alelos de risco do VDR, o que pode justificar as associações mais consistentes encontradas.

Por outro lado, nas populações latino-americanas, principalmente no Brasil, os resultados foram mais inconsistentes. Estudos como os de Barbosa et al. (2020), Fatturi et al. (2020) e Madalena et al. (2020) não encontraram associação significativa entre os polimorfismos FokI, BglI ou outros SNPs do VDR e a cárie dentária. A ausência de associação significativa com a cárie pode estar relacionada à elevada miscigenação genética da população brasileira, o que pode diluir os efeitos específicos dos polimorfismos do VDR observados em populações geneticamente mais homogêneas.

Em populações do Oriente Médio e da Europa Central, os resultados foram divergentes. Na Turquia, os estudos de Cogulu et al. (2016) e Şengün et al. (2024) não encontraram associações significativas entre os polimorfismos FokI, ApaI ou TaqI e a cárie dentária. No entanto, Cogulu et al. observaram que o genótipo tt do TaqI foi mais prevalente em

crianças com cárie moderada e severa, o que pode indicar uma predisposição genética em subgrupos específicos dessa população. Em crianças iraquianas, Al-Hadithi et al. (2024) encontraram uma associação significativa entre o polimorfismo FokI e a cárie dentária, com maior prevalência do genótipo CC em indivíduos afetados.

Já na República Checa, o estudo de Izakovicova Holla et al. (2017) não encontrou associação entre o TaqI e a cárie dentária, embora tenha identificado uma associação significativa com gengivite, o que sugere um possível papel do VDR na modulação de doenças periodontais nessa população. Além disso, o estudo de Özmen et al. (2025), realizado em adultos turcos com boa saúde periodontal, não encontrou associação significativa entre o polimorfismo TaqI e a cárie, indicando que o estado de saúde geral e periodontal pode influenciar esses resultados.

Nas populações africanas, especificamente em crianças egípcias, o estudo de Mahmoud et al. (2025) demonstrou uma associação significativa entre o polimorfismo TaqI e a cárie dentária. O genótipo GG foi associado a maior risco de cárie, enquanto o genótipo AA foi mais prevalente entre os indivíduos livres de cárie. Esses dados reforçam a ideia de que variantes específicas do VDR podem contribuir para a suscetibilidade à cárie, particularmente em populações pediátricas do Norte da África.

Desta forma, os estes resultados mostram que os polimorfismos do VDR exercem influência variável sobre a suscetibilidade à cárie conforme o contexto populacional. As populações asiáticas tendem a apresentar associações mais consistentes, com maior prevalência dos alelos de risco do FokI e TaqI. Já as populações latino-americanas e europeias mostram resultados mais heterogêneos, possivelmente devido à maior variabilidade genética e ambiental. No Oriente Médio, os dados são mistos, com alguns estudos apontando associação e outros não. As populações africanas, como no Egito, também mostraram associação significativa, especialmente com o polimorfismo TaqI. Esses resultados reforçam a importância de considerar as diferenças genéticas, ambientais e culturais no estudo da genética da cárie dentária e indicam a necessidade de pesquisas futuras com maior controle dessas variáveis para esclarecer melhor o papel dos polimorfismos do VDR na etiologia da cárie.

Estudos como o de Qin et al. (2019) também destacaram a interação entre polimorfismos do VDR e fatores ambientais, como dieta e hábitos de higiene oral. Crianças com consumo elevado de açúcar e portadoras dos alelos de risco apresentaram

risco significativamente maior de cárie. Este dado reforça a visão multifatorial da cárie, onde fatores genéticos e ambientais interagem de forma sinérgica (Featherstone et al., 2021).

Embora a maioria dos estudos se tenha concentrado na associação genética, alguns também analisaram a expressão funcional do VDR ou os níveis séricos de vitamina D. Şengün Berber et al. (2024) observaram que baixos níveis de vitamina D, combinados com variantes do VDR, aumentaram o risco de cárie em crianças, reforçando a importância da vitamina D na imunidade oral e na integridade do esmalte.

Limitações dos estudos incluídos

As principais limitações dos estudos analisados incluem os fatores metodológicos que podem explicar parte da heterogeneidade observada. A maioria dos estudos foi do tipo caso-controle, com limitações em relação ao controle de confundidores e à definição uniforme do diagnóstico de cárie. Também poucos estudos avaliaram níveis séricos de vitamina D concomitantemente à análise genética, o que poderia fortalecer a compreensão dos mecanismos envolvidos.

Implicações clínicas e perspectivas futuras

A identificação de polimorfismos do VDR como fatores genéticos de risco para a cárie dentária abre caminhos para a implementação de estratégias de prevenção personalizada, baseadas na genotipagem e na monitorização da vitamina D. Intervenções como a suplementação de vitamina D, o controle dietético e o reforço da higiene oral podem ser priorizadas em indivíduos com genótipos de risco (Gupta et al., 2019).

Recomendações para o futuro

Estudos futuros devem incluir análises de expressão génica, estudos funcionais e ensaios longitudinais multicêntricos, a fim de validar esses resultados e integrar a genotipagem do VDR nas práticas clínicas de prevenção da cárie dentária.

4. CONCLUSÃO

Esta revisão narrativa analisou as evidências disponíveis sobre a associação entre polimorfismos do gene do receptor da vitamina D (VDR) e a cárie dentária em diferentes populações. Os resultados dos 17 estudos incluídos apontam para uma relação significativa, principalmente envolvendo os polimorfismos FokI (rs2228570) e TaqI (rs731236), sugerindo que essas variantes genéticas podem influenciar a predisposição à cárie desde a infância.

O SNP FokI demonstrou associação com o risco de cárie, sendo identificado em diversas populações, com destaque para asiáticos e latino-americanos. Essa variante altera diretamente a proteína do receptor da vitamina D, afetando funções imunológicas e o metabolismo mineral dentário. Já o polimorfismo TaqI, embora silencioso em termos de aminoácidos, parece atuar em mecanismos regulatórios da expressão do VDR, também associado à cárie, inclusive à severidade da doença em alguns estudos.

Outros polimorfismos, como ApaI, BsmI e BglI, apresentaram resultados mais variáveis ou ainda preliminares, refletindo a necessidade de mais pesquisas para confirmar a sua relevância clínica.

Além dos fatores genéticos, os estudos evidenciaram a importância da interação com fatores ambientais, como dieta, exposição à vitamina D e condições socioeconômicas. Essa interação gene-ambiente reforça o carácter multifatorial da cárie dentária e destaca o papel do VDR como modulador tanto da imunidade inata quanto da saúde mineral do esmalte.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Hadithi, H.K., Abdul-Wahab, G.A., Abbas, M.J., & AL-NUAIMY, Z.A. (2024). Genetic variants of vitamin-D receptor genome and teeth caries susceptibility in Iraqi children. *Brazilian Dental Science*.
- Aribam, V. G., Aswath, N., & Ramanathan, A. (2020). Single-nucleotide polymorphism in Vitamin D receptor gene and its association with dental caries in children. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 38(1), 8–13. https://doi.org/10.4103/JISPPD.JISPPD_222_19
- Barbosa, M. C. F., Lima, D. C., Reis, C. L. B., Reis, A. L. M., Rigo, D., Jr, Segato, R. A. B., Storrer, C. L. M., Küchler, E. C., & de Oliveira, D. S. B. (2020). Vitamin D receptor FokI and BglII genetic polymorphisms, dental caries, and gingivitis. *International journal of paediatric dentistry*, 30(5), 642–649. <https://doi.org/10.1111/ipd.12631>
- Cogulu, D., Onay, H., Ozdemir, Y., Aslan, G. I., Ozkinay, F., & Eronat, C. (2016). The Role of Vitamin D Receptor Polymorphisms on Dental Caries. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 40(3), 211–214. <https://doi.org/10.17796/1053-4628-40.3.211>
- de Meireles, R. M., Fernandes, L. M. C., Costa, J. F., & Teles, M. M. (2023). Determinants of early childhood caries: A scoping review. *Pediatric Dental Journal*, 33(1), 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.pdj.2022.06.001>
- D'Ortenzio, L., Kahlon, B., Peacock, T., Salahuddin, H., & Brickley, M. (2018). Rachitic teeth: Refining the use of interglobular dentine in diagnosing vitamin D deficiency. *International Journal of Paleopathology*, 22, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.ijpp.2018.07.001>
- Dudding, T., Thomas, S. J., Duncan, K., Lawlor, D. A., & Timpson, N. J. (2015). Re-Examining the Association between Vitamin D and Childhood Caries. *PLoS one*, 10(12), e0143769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143769>
- Fatturi, A. L., Menoncin, B. L., Reyes, M. T., Meger, M., Scariot, R., Brancher, J. A., Küchler, E. C., & Feltrin-Souza, J. (2020). The relationship between molar incisor hypomineralization, dental caries, socioeconomic factors, and polymorphisms in the vitamin D receptor gene: a population-based study. *Clinical oral investigations*, 24(11), 3971–3980. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03263-y>
- Featherstone, J. D. B., Crystal, Y. O., Alston, P., Chaffee, B. W., Doméjean, S., Rechmann, P., Zhan, L., & Ramos-Gomez, F. (2021). Evidence-Based Caries Management for All Ages-Practical Guidelines. *Frontiers in oral health*, 2, 657518. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.657518>
- Gani, A. Z., Zahra, P. K., Soedarsono, N., Yunaini, L., & Auerkari, E. I. (2021). Vitamin D receptor TaqI (rs731236) gene polymorphism in caries patients. *Journal of Physics: Conference Series*, 1943(1), Article 012093. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1943/1/012093>
- Gohil, P., & Solanki, P. (2014). Role of Vitamin D in human Diseases and Disorders – An Overview. *International Journal of Pharmacological Research*, 4, 34-42.

- Gupta, G.K., Agrawal, T., & Pilichowska, M. (2019). Immunohistochemical expression of vitamin D receptor and forkhead box P3 in classic Hodgkin lymphoma: correlation with clinical and pathologic findings. *BMC Cancer*, *20*.
- Hu, X. P., Li, Z. Q., Zhou, J. Y., Yu, Z. H., Zhang, J. M., & Guo, M. L. (2015). Analysis of the association between polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and dental caries in a Chinese population. *Genetics and molecular research* : *GMR*, *14*(3), 11631–11638. <https://doi.org/10.4238/2015.September.28.15>
- Izakovicova Holla, L., Borilova Linhartova, P., Kastovsky, J., Bartosova, M., Musilova, K., Kukla, L., & Kukletova, M. (2017). Vitamin D Receptor TaqI Gene Polymorphism and Dental Caries in Czech Children. *Caries research*, *51*(1), 7–11. <https://doi.org/10.1159/000452635>
- Kong, Y. Y., Zheng, J. M., Zhang, W. J., Jiang, Q. Z., Yang, X. C., Yu, M., & Zeng, S. J. (2017). The relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and deciduous tooth decay in Chinese children. *BMC oral health*, *17*(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0398-x>
- Lei, W., Tian, H., & Xia, Y. (2021). Association Between the TaqI (rs731236 T>C) Gene Polymorphism and Dental Caries Risk: A Meta-analysis. *Genetic testing and molecular biomarkers*, *25*(5), 368–375. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2020.0263>
- Li, Y., Wulaerhan, J., Liu, Y., Abudureyimu, A., & Zhao, J. (2017). Prevalence of severe early childhood caries and associated socioeconomic and behavioral factors in Xinjiang, China: a cross-sectional study. *BMC oral health*, *17*(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0432-z>
- Madalena, I. R., Xavier, T. A., Cruz, G. V., Brancher, J. A., da Silva, L. A. B., Paza, A. O., ... & Kuchler, E. C. (2020). Evaluation of vitamin D receptor genetic polymorphisms with dental caries and developmental defects of enamel in Brazilian children. *Pediatric Dental Journal*, *30*(3), 161-166.
- Mahmoud, M. A., Barakat, I. F., Abbas, A. N., Salem, S. A. E., El-Husseiny, A. A., & Elkady, M. A. (2025). The association of genetic variants VDR Taq I rs731236 and AMLEX rs946252 with dental caries susceptibility and severity in Egyptian children. *Gene*, 149620.
- Nireeksha, N., Hegde, M. N., Shetty, S. S., & Kumari, S. N. (2022). FOK I Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Risk of Dental Caries: A Case-Control Study. *International journal of dentistry*, *2022*, 6601566. <https://doi.org/10.1155/2022/6601566>
- Oliveira, J. F., Vicente, N. G., Santos, J. P., & Weffort, V. R. (2015). Vitamina D em crianças e adolescentes com doença falciforme: uma revisão integrativa [Vitamin D in children and adolescents with sickle cell disease: an integrative review]. *Revista paulista de pediatria: orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, *33*(3), 350–355. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.09.008>
- Özmen, S., Atalı, P. Y., Ağralı, Ö. B., Aslan, B. T., Yılmaz, Ö. Ö., Polat, T., & Ulucan, K. (2025). The Effects of MMP3 (rs679620) and VDR (rs731236) Gene Polymorphisms on Dental Caries: A Pilot Study. *European journal of dentistry*, *19*(2), 330–336. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1787978>

- Pfotenhauer, K. M., & Shubrook, J. H. (2017). Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease, and Current Supplementation Recommendations. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 117(5), 301–305. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2017.055>
- Pincirolì, F. (2022). Cárie dentária: Epidemiologia e impacto na saúde pública. *Revista Brasileira de Odontologia em Saúde Coletiva*, 8(1), 10–19.
- Protyusha, G. B., & Sundharam, B. S. (2021). Analysis of the association between polymorphisms in Vitamin D receptor gene and dental caries. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, 32(1), 3–7. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_189_19
- Qin, X., Shao, L., Zhang, L., Ma, L., & Xiong, S. (2019). Investigation of Interaction between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Environmental Factors in Early Childhood Caries in Chinese Children. *BioMed research international*, 2019, 4315839. <https://doi.org/10.1155/2019/4315839>
- Qin, X., Wang, M., Wang, L., Xu, Y., & Xiong, S. (2024). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with caries risk in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC pediatrics*, 24(1), 650.
- Sadeghi, M., Golshah, A., Godiny, M., Sharifi, R., Khavid, A., Nikkerdar, N., & Tadakamadla, S. K. (2021). The Most Common Vitamin D Receptor Polymorphisms (*Apal*, *FokI*, *TaqI*, *BsmI*, and *BglI*) in Children with Dental Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(4), 302. <https://doi.org/10.3390/children8040302>
- Şengün Berber, E., Koç, F. U., Aykut, A., Barutçuoğlu, B., Ertuğrul, F., Tosyalı, M., ... & Aykut Yetkiner, A. (2024). The Role of Serum Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor (VDR) Gene Variants on Dental Caries. *Children*, 12(1), 7.
- Vieira, A. R., Modesto, A., & Marazita, M. L. (2014). Caries: review of human genetics research. *Caries research*, 48(5), 491–506. <https://doi.org/10.1159/000358333>
- Voltan, G., Cannito, M., Ferrarese, M., Ceccato, F., & Camozzi, V. (2023). Vitamin D: An Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects. *Genes*, 14(9), 1691. <https://doi.org/10.3390/genes14091691>
- Yu, M., Jiang, Q. Z., Sun, Z. Y., Kong, Y. Y., & Chen, Z. (2017). Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Permanent Tooth Caries Susceptibility to Permanent Tooth Caries in Chinese Adolescent. *BioMed research international*, 2017, 4096316. <https://doi.org/10.1155/2017/4096316>