



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D E A DOENÇA PERIODONTAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

[Relationship between vitamin D levels and periodontal disease: a narrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Juliette Pauline Marie Charlotte BENET

Orientadores:

Doutora Amélia Assunção

Mestre José Frias Bulhosa

Setembro 2024

RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D E A DOENÇA PERIODONTAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

[Relationship between vitamin D levels and periodontal disease: a narrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Juliette Pauline Marie Charlotte BENET

Orientadores:

Doutora Amélia Assunção

Mestre José Frias Bulhosa

Setembro 2024

Agradecimentos

Gostaria, em primeiro lugar, de agradecer à Universidade Fernando Pessoa por me ter dado a oportunidade de realizar a profissão dos meus sonhos.

Agradeço à Professora Amélia Assunção, que me acompanhou neste projeto de fim de curso. Muito obrigada pela sua paciência, gentileza e pelos seus conselhos sempre pertinentes. Agradeço também ao Professor José Bulhosa pela sua disponibilidade.

Agradeço aos professores que sempre estiveram presentes para responder às minhas perguntas e dúvidas, por me acompanharem durante meus anos de clínicas. Um agradecimento especial à Professora Carolina Nova Venda, Professora Alexandra Arcanjo, Professora Susana Coelho e Professora Lígia Silva pela sua gentileza e benevolência. Por fim, um agradecimento à Professora Cláudia Barbosa pela sua bondade, disponibilidade e partilha ilimitada de conhecimentos.

A mes parents, les deux piliers de ma vie. Merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien indéfectible. Merci d'avoir continuellement cru en moi, même quand je doutais. Maman, merci d'être ce modèle de force et de persévérance, qui m'aspire à donner le meilleur de moi-même. Merci pour ta précieuse aide au cours de ces cinq années et ton écoute bienveillante. Papa, merci d'avoir toujours su trouver les mots pour me faire rire, peu importe les circonstances. Merci pour ta présence infaillible et tes constants encouragements.

A mes deux frères, Louis et Antoine, merci pour votre joie de vivre quotidienne et vos rires. Vous faites de moi une meilleure personne.

A mes grands-parents, où que vous soyez, merci pour tout ce que vous m'avez apporté et continuez de m'apporter.

A mes tantes, merci pour votre présence et vos précieux conseils.

A mes amies d'enfance, Anaïs, Margaux, Manon et Léna, merci pour votre soutien et vos nombreux encouragements. Merci Manon d'avoir été présente à la première étape de cette aventure.

A Déborah, merci pour tes mots rassurants et ta présence bienveillante.

A Cloé, ma camarade de ces cinq années d'études. On aura tout vécu ensemble. A nos innombrables heures de révisions en visio, à toutes ces virées courses, à nos après-midis

activités manuelles, à ces visionnages de séries. Merci d'avoir été cette présence sur laquelle j'ai pu compter, et de m'avoir poussée quand il le fallait.

A mes nombreux colocataires, avec qui j'ai eu la chance de partager cette vie portugaise. A Anaïs, mon dats, merci pour tous ces moments de complicité, et pour la découverte de ton merveilleux accent. A Alizée, grâce à qui j'ai pu expérimenter ce que c'était d'avoir une petite sœur. Merci pour ta gentillesse, tous ces moments empreints de rire et ton soutien dans les bons moments comme dans les plus difficiles. A Samy et Louna, merci pour votre bonne humeur légendaire, vos sourires, votre générosité, ainsi que vos délicieux petits plats. A Lexane, merci pour ton sens de l'humour et ta répartie inégalable.

Au groupe « Les Bebous », Chloé, Clément, Sevgi. Merci votre présence et votre soutien, au cours de ces deux dernières années. A tous ces moments de rire, à en pleurer, à nos parties de jeux de sociétés, à ces galères partagées ensemble, à nos repas « pâtes au saumon ». Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

A Julie, ma binôme de ces deux années de clinique. Merci d'avoir été cette présence bienveillante et rassurante pour mes premiers pas de pratique. Je retiendrai nos séances de doublage, les séances d'empreintes en clinique et les premiers examens cliniques qu'on a dû réaliser sur nous-mêmes.

A Chloé, merci d'avoir été ce parfait trinôme de clinique. A nos déjeuners partagés et à toutes ces heures de cours passées ensemble. Merci pour ta présence infaillible et tout ce que tu as pu faire pour moi au cours de ces cinq années.

A Julie la crêpe, ma spider, merci pour ta spontanéité et ta bonne humeur. A tes chili sin carne et à nos soirées séries.

A mes premières rencontres, Safo et Racha. Safo, mille mercis pour ta bienveillance, tes précieux conseils et ton aide incommensurable. Racha, merci pour ton soutien. Je n'oublierai jamais nos plans plus ou moins réussis et nos nombreux délires.

A Juliette, mon homonyme, merci pour toutes ces parties de jeux de société et ton aide pour cette thèse.

A toutes ces merveilleuses personnes que j'ai pu rencontrer, et qui ont contribué à rendre ces cinq années inoubliables, Leyla, Inès, Thierry, Camille.

Resumo

Introdução: A doença periodontal, incluindo gengivite e periodontite, são condições inflamatórias do periodonto, principalmente causadas pelo acúmulo de placa bacteriana. A gengivite é uma forma inicial e reversível da doença, enquanto a periodontite pode resultar na destruição dos tecidos de suporte e perda dentária, se não tratada adequadamente. A vitamina D, essencial para o metabolismo do cálcio e fosfato, existe principalmente em duas formas: vitamina D2, derivada de fontes vegetais, e vitamina D3, sintetizada pela pele em resposta à exposição aos raios UVB e também obtida a partir da alimentação. Ambas as formas desempenham um papel crucial não apenas na saúde óssea, mas também no funcionamento adequado do sistema imunológico. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi determinar a influência da vitamina D sobre os tecidos do periodonto, avaliando a proteção contra o desenvolvimento ou a progressão da doença periodontal. **Metodologia:** Foram utilizadas as bases de dados digitais: *PubMed* e *ScienceDirect*. Foram aplicados os marcadores “AND” e “OR”. Foram estipulados critérios de inclusão, nomeadamente, artigos publicados nos últimos dez anos (2014-2024), em idioma inglês, e português, contendo informação relevante sobre a estrutura do periodonto, a doença periodontal, e os mecanismos e as funções da vitamina D. A pesquisa englobou artigos de revisão narrativa, meta-análises, revisões sistemáticas, sites governamentais e internacionais, estudos de coorte, estudos transversais, estudos de caso controlo, estudo longitudinal, teses. Os critérios de exclusão são artigos relacionados com a colocação de implantes, com tratamento ortodôntico, sobre cáries e artigos com resumos inacessíveis. **Resultados:** Pacientes com periodontite frequentemente apresentaram deficiência de vitamina D. A carência de vitamina D tem sido associada a uma maior inflamação gengival, perda óssea alveolar significativa e aumento da atividade osteoclástica. No entanto, essa correlação não foi observada em todas as etnias. A vitamina D, ao exercer efeitos anti-inflamatórios e antimicrobianos, reduz a proliferação bacteriana e a inflamação gengival, fatores essenciais na progressão da periodontite. Por outro lado, níveis adequados de vitamina D favoreceram a regeneração dos tecidos periodontais e melhoraram os resultados dos tratamentos periodontais, tanto cirúrgicos quanto não cirúrgicos. Ademais, verificou-se que a vitamina D influencia positivamente a resposta imunológica inata, estimulando a produção de peptídeos antimicrobianos e modulando a resposta imunológica adaptativa, particularmente na regulação da atividade dos linfócitos T e B. Polimorfismos genéticos relacionados com o recetor de vitamina D ou a sua proteína transportadora também foram identificados como fatores que podem influenciar a suscetibilidade individual à periodontite. **Conclusão:** A vitamina D desempenha um papel protetor crucial na prevenção e tratamento das doenças periodontais. Sua capacidade de regular a inflamação, fortalecer a resposta imunológica e promover a saúde óssea torna-a um componente fundamental na gestão das doenças periodontais. A suplementação de vitamina D pode, portanto, ser benéfica para pacientes com risco aumentado de periodontite, especialmente aqueles com deficiência de vitamina D. Isso levanta a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo da doença periodontal.

Palavras-chave: “Periodontal disease”; “Periodontitis”; “Gingivitis”; “Vitamin D”; “Metabolism”

Abstract

Introduction: Periodontal disease, including gingivitis and periodontitis, are inflammatory conditions of the periodontium, primarily caused by the accumulation of bacterial plaque. Gingivitis is an initial and reversible form of the disease, while periodontitis can result in the destruction of supporting tissues and tooth loss if not properly treated. Vitamin D, essential for calcium and phosphate metabolism, exists mainly in two forms: vitamin D₂, derived from plant sources, and vitamin D₃, synthesized by the skin in response to UVB exposure and also obtained from food. Both forms play a crucial role not only in bone health but also in the proper functioning of the immune system. **Objective:** The objective of this work was to determine the influence of vitamin D on periodontal tissues, evaluating its protective role in the development or progression of periodontal disease. **Methodology:** The digital databases used include *PubMed* and *ScienceDirect*. The search was conducted using the markers “AND” and “OR.” Inclusion criteria were established, namely, articles published in the last ten years (2014-2024), in English and Portuguese, containing relevant information on the structure of the periodontium, periodontal disease, and the mechanisms and functions of vitamin D. The search included narrative review articles, meta-analyses, systematic reviews, government and international websites, cohort studies, cross-sectional studies, case-control studies, longitudinal studies, and theses. Exclusion criteria were articles related to implant placement, orthodontic treatment, caries, and articles with inaccessible abstracts. **Results:** Patients with periodontitis frequently presented vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency has been associated with increased gingival inflammation, significant alveolar bone loss, and increased osteoclastic activity. However, this correlation has not been observed across all ethnicities. Vitamin D, by exerting anti-inflammatory and antimicrobial effects, reduced bacterial proliferation and gingival inflammation, which are essential factors in the progression of periodontitis. Conversely, adequate levels of vitamin D promoted the regeneration of periodontal tissues and improved the outcomes of both surgical and non-surgical periodontal treatments. Additionally, it was observed that vitamin D positively influences innate immune responses by stimulating the production of antimicrobial peptides and modulating adaptive immune responses, particularly by regulating T and B lymphocyte activity. Genetic polymorphisms related to the vitamin D receptor have also been identified as factors that may influence individual susceptibility to periodontitis. **Conclusion:** Vitamin D plays a crucial protective role in the prevention and treatment of periodontal diseases. Its ability to regulate inflammation, strengthen the immune response, and promote bone health makes it a fundamental component in the management of periodontal diseases. Vitamin D supplementation may, therefore, be beneficial for patients at increased risk of periodontitis, especially those with vitamin D deficiency. This underscores the importance of a multidisciplinary approach in the management of periodontal disease.

Keywords: “Periodontal disease”; “Periodontitis”; “Gingivitis”; “Vitamin D”; “Metabolism”

Índice geral	Pág.
1. Introdução.....	1
2. Desenvolvimento.....	5
2.1. Metodologia.....	5
2.2. A estrutura do periodonto.....	5
2.2.1. A gengiva.....	6
2.2.2. O ligamento periodontal.....	6
2.2.3. O osso alveolar.....	7
2.2.4. O cimento radicular.....	7
2.3. A doença periodontal.....	8
2.3.1. Definição e classificação.....	8
2.3.2. Etiologia e fatores de risco.....	11
2.3.2.1. Biofilme dentário.....	11
2.3.2.2. Tabagismo.....	12
2.3.2.3. Diabetes mellitus.....	12
2.3.2.4. Gravidez.....	13
2.3.2.5. Idade.....	13
2.3.2.6. Doença genética.....	14
2.3.3. Histopatologia.....	15
2.3.4. Resposta imunológica.....	15
2.4. A vitamina D.....	17

2.4.1.	Vitamina D e seu metabolismo.....	17
2.4.2.	O recetor da vitamina D.....	20
2.4.3.	Funções da vitamina D.....	20
2.4.4.	Importância da vitamina D no sistema imunitário.....	22
2.4.4.1.	Efeitos na resposta imunitária inata.....	22
2.4.4.2.	Efeitos na resposta imunitária adaptativa.....	23
2.5.	A vitamina D e efeitos sobre o periodonto.....	24
2.5.1.	Hipovitaminose e desenvolvimento de doença periodontal.....	25
2.5.2.	Suplementação com vitamina D e controlo do desenvolvimento de doença periodontal.....	29
2.5.3.	Periodontite e polimorfismos associados ao metabolismo da vitamina D.....	31
3.	Discussão.....	33
4.	Conclusão.....	37
	Referencias bibliográficas.....	39

Listas de siglas e fórmulas

ACH	<i>Alveolar Crestal Height</i>
CAL	<i>Clinical Attachment Level</i>
CYP	<i>Cytochrome P450 mixed-function oxidase</i>
FGF-23	<i>Fibroblast Growth Factor-23</i>
GI	<i>Gingival Index</i>
IFN- γ	Interferão-Gama
IL	Interleucina
PI	<i>Plaque Index</i>
PPD	<i>Probing Pocket Depth</i>
PTH	<i>Parathyroid Hormone</i>
Th	Linfócitos T auxiliares
TLR	<i>Toll-Like Receptor</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
Treg	Linfócitos T reguladores
UI	Unidades Internacionais
VDBP	<i>Vitamin D-Binding Protein</i>
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>
1,25(OH)₂D	Calcitriol
25(OH)D	Calcidiol

1. Introdução

A gengiva rosa pálida do periodonto normal é pontilhada e perfeitamente ajustada ao osso subjacente. Em condições normais, existe um sulco fisiológico de 1 a 3 milímetros (mm) entre a gengiva e o dente, que tipicamente não apresenta sintomas de sangramento, desconforto, odor, formação de bolsas periodontais ou perda clínica de inserção (Gasner & Schure, 2023). Esta situação é alterada na doença periodontal.

A doença periodontal é uma inflamação crônica dos tecidos de suporte dos dentes, incluindo as gengivas, o ligamento periodontal e o osso alveolar (Martínez-García & Hernández-Lemus, 2021). A doença periodontal geralmente começa com uma gengivite, uma inflamação das gengivas causada pelo acúmulo de placa bacteriana. Esta primeira etapa é reversível e caracteriza-se por sintomas como gengivas vermelhas, inchadas e sangramento durante a escovação dos dentes (Rathee & Jain, 2023). Se a gengivite não for tratada, pode evoluir para periodontite, uma forma mais grave da doença periodontal. A periodontite é caracterizada pela destruição progressiva do ligamento periodontal e do osso alveolar, estruturas que suportam os dentes, devido a uma resposta inflamatória exacerbada à infecção bacteriana presente na placa dentária (Gasner & Schure, 2023).

A doença periodontal é reconhecida como uma condição multifatorial, envolvendo uma interação complexa entre fatores microbianos, do hospedeiro e ambientais. Este processo é influenciado por vários fatores de risco sistêmicos, como diabetes e tabagismo, que alteram a resposta imunológica do hospedeiro e exacerbam a inflamação (Tonetti et al., 2018).

A complexidade da doença periodontal também é ilustrada pelo impacto dos fatores ambientais e comportamentais. Uma higiene bucal inadequada favorece o acúmulo de placa e tártaro, criando um ambiente propício à proliferação de bactérias patogênicas. Fatores comportamentais, como o stress, podem alterar a função imunológica e aumentar comportamentos de risco, agravando assim a progressão da doença. Compreender esta natureza multifatorial é essencial para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento (Mehrota & Singh, 2024).

Os fatores genéticos também desempenham um papel crucial na suscetibilidade individual à periodontite. Variações genéticas podem influenciar a resposta inflamatória

e a capacidade de regeneração dos tecidos periodontais, aumentando assim o risco de destruição das estruturas de suporte dos dentes (Tonetti et al., 2018).

As vitaminas são essenciais na vida do ser humano. A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel essencial para muitas funções fisiológicas, incluindo a regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo, indispensáveis para a saúde óssea e dentária. Ela existe em duas formas principais: a vitamina D₂ (ergocalciferol) e a vitamina D₃ (colecalciferol). A vitamina D₃ é sintetizada pela pele durante a exposição aos raios ultravioleta B (UVB) do sol, enquanto a vitamina D₂ é obtida principalmente a partir de fontes alimentares vegetais, como cogumelos e leveduras (Chang et al., 2019). Ambas as formas de vitamina D podem ser ingeridas através de suplementos alimentares. Uma vez no organismo, a vitamina D é convertida na sua forma ativa, o calcitriol, no fígado e nos rins. O calcitriol desempenha um papel crucial na modulação da resposta imunológica, na redução da inflamação e na manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo, o que é vital para a formação e manutenção do osso (Charoenngam & Holick, 2020). A deficiência de vitamina D está associada a vários problemas de saúde, incluindo osteoporose, doenças cardiovasculares e doenças periodontais, ressaltando a importância de manter níveis adequados dessa vitamina no organismo (Rebelos et al., 2023)

A relação entre os níveis séricos de vitamina D e a doença periodontal é cada vez mais reconhecida como sendo de grande importância no campo da saúde bucal. A vitamina D, conhecida pelo seu papel na regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo e na manutenção da saúde óssea, também possui propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias essenciais (Charoenngam & Holick, 2020). Estas propriedades são particularmente relevantes para a saúde periodontal, pois podem influenciar a resposta inflamatória às infecções bacterianas que caracterizam esta doença. Estudos recentes também mostram que níveis insuficientes de vitamina D podem estar relacionados com um aumento da suscetibilidade às doenças periodontais, pois a vitamina D desempenha um papel crucial na modulação da resposta imunológica e na saúde óssea (Alzahrani et al., 2021; Bhargava et al., 2019).

A relevância da relação entre os níveis de vitamina D e a doença periodontal é também sustentada por diversos trabalhos científicos que mostram que a suplementação de vitamina D pode melhorar os resultados dos tratamentos periodontais, reduzindo a inflamação gengival e favorecendo a regeneração dos tecidos periodontais danificados (Perayil et al., 2015).

O objetivo deste trabalho é responder à seguinte pergunta: qual é a influência dos níveis séricos de vitamina D no desenvolvimento de doença periodontal? Para responder a esta pergunta, nesta revisão narrativa serão em primeiro lugar descritos os diferentes elementos da estrutura do periodonto, de seguida será explicado o processo da doença periodontal e, finalmente, irá ser destacada a importância e o papel da vitamina D na saúde bucal e conseqüentemente para a recuperação do periodonto reduzido devido à doença periodontal.

2. Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Para a realização desta revisão narrativa foram utilizadas as bases de dados digitais: *PubMed* e *ScienceDirect*. As pesquisas bibliográficas foram realizada entre Janeiro 2024 e Junho 2024. As palavras-chaves utilizadas foram: “periodontal disease”, “periodontitis”, “gingivitis”, “vitamin D”, “metabolism”. Foram aplicados o marcador “AND” e “OR”. Foram estipulados critérios de inclusão, nomeadamente, artigos publicados nos últimos dez anos (2014-2024), maioritariamente em idioma inglês, mas também em francês e português, contendo informação relevante sobre a estrutura do periodonto, a doença periodontal, e os mecanismos e as funções da vitamina D. Foram ainda acrescentadas algumas referências bibliográficas de anos anteriores a este período pela sua relevância científica para o enquadramento e compreensão desta temática, sendo considerados estudos publicados antes 2014. A pesquisa englobou artigos de revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises, investigação original, relato de caso, estudos realizados em animais, sites governamentais e teses. Os critérios de exclusão referem-se a artigos relacionados com a colocação de implantes, com tratamento ortodôntico, sobre cáries e artigos com resumos inacessíveis. Após aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, foram encontrados 18 561 artigos. Após leitura do título e abstract, foram retirados as duplicações. Desta forma, o número de artigos foi reduzido para 1 003 artigos. Destes 1 003 artigos, 71 foram utilizados pela sua relevância. Além disso, 12 artigos publicados antes 2014 foram adicionados, pela sua importância histórica ou por serem artigos científicos fundamentais ao desenvolvimento do tema, o que totaliza 83 artigos.

2.2. A estrutura do periodonto

A estrutura nos ossos maxilares e mandibulares que suporta os dentes é conhecida como periodonto. O osso alveolar, a gengiva, o ligamento periodontal e o cimento radicular compõem esta estrutura. O periodonto é um sistema biológico que está em constante evolução morfológica, seja como consequência do envelhecimento ou de diversos processos patológico (Andrei et al., 2018).

Do ponto de vista embriológico, a produção e erupção da raiz do dente coincidem com o desenvolvimento do cimento, osso alveolar e ligamento periodontal (Rathee & Jain,

2023). Por outro lado, a superfície mastigatória do componente gengival do periodonto, que é derivada do ectoderma dos arcos faríngeos, tem epitélio escamoso não queratinizado, enquanto as superfícies crevicular e de junção possuem epitélio estratificado queratinizado. Células-tronco neuro-mesenquimais do saco dentário dão origem ao ligamento periodontal, cemento e osso alveolar (Torabi & Soni, 2023).

Além de suportar o dente e protegê-lo das bactérias orais, o periodonto também facilita a fixação do dente ao osso (Torabi & Soni, 2023). O tecido conjuntivo que compõe o ligamento periodontal é composto principalmente por fibroblastos e faixas de colagénio tipo I. As faixas de colagénio são usadas pelo ligamento periodontal para unir o cemento do dente à gengiva dentro do alvéolo. Além disso, os fibroblastos contribuem para o desenvolvimento e manutenção do cemento e do osso alveolar (Mortazavi & Baharvand, 2016). O ligamento periodontal, além de ligar as raízes dos dentes ao osso alveolar, também possui um papel de proteção contra as forças oclusais, especialmente durante a fala e a mastigação. De facto, ele possui recetores sensoriais especializados, chamados mecanorreceptores, que garantem um importante papel na propriocepção. O cemento, um tecido mineralizado, recobre, quanto a ele, as raízes dentárias e permite, entre outras funções, a ancoragem do ligamento (Torabi & Soni, 2023).

2.2.1. A gengiva

O epitélio bucal pode ser dividido em três tipos em função da topografia oral: (i) a mucosa especializada, que recobre a face dorsal da língua, facilitando a sensação de gosto; (ii) a mucosa de revestimento; (iii) a mucosa mastigatória. Esta última é representada pela gengiva e pela mucosa do palato duro. A gengiva divide-se em três zonas: a gengiva livre, a gengiva aderida e a gengiva marginal. Microscopicamente, a mucosa mastigatória é composta por um epitélio estratificado escamoso ortoqueratinizado e paraqueratinizado. A sua função principal é a proteção dos tecidos circundantes dos dentes contra o ambiente bucal (Andrei et al., 2018).

2.2.2. O ligamento periodontal

Através de um tecido conjuntivo fibroso de colagénio tipo I conhecido como fibra de Sharpey, o ligamento periodontal fornece a conexão de suporte entre a raiz do dente e o processo ósseo alveolar, ligando o cemento à cavidade interna do osso alveolar (Andrei et al., 2018; Jiang et al., 2015).

O ligamento periodontal, em termos de composição, é semelhante a outros tecidos conjuntivos do organismo humano. De facto, ele é constituído por material intercelular, endotélio e células sanguíneas. No entanto, os fibroblastos representam a maior parte de sua composição, permitindo-lhe desempenhar as suas funções de remodelação e reparação. A particularidade do ligamento periodontal reside na diversidade de células especializadas em diferentes locais. Assim, na superfície do cemento, encontramos cementoblastos, mas na periferia do ligamento periodontal estão presentes osteoblastos, osteoclastos e odontoclastos. Esta diversidade de células especializadas nesse espaço restrito que é o ligamento periodontal, permite-lhe criar quer cemento quer osso, conforme as necessidades biológicas do osso e do dente (Andrei et al., 2018).

2.2.3. O osso alveolar

O processo alveolar, também denominado o osso alveolar, é uma parte dos ossos maxilares, que são respetivamente a maxila e a mandíbula. Ele assegura as funções de suporte e proteção dos dentes. Semelhante aos outros ossos encontrados no corpo humano em termos de composição, é composto por 60% de material inorgânico, 25% de material orgânico e 15% de água. A hidroxiapatite de cálcio $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ é o principal componente de sua estrutura cristalina, estando também presente noutras partes do dente, como no esmalte, na dentina e no cemento (Andrei et al., 2018).

2.2.4. O cemento radicular

O cemento é um tecido duro mineralizado avascular. Em indivíduos saudáveis normais, o cemento não pode ser observado diretamente na cavidade oral, a menos que ocorra recessão gengival acompanhada de perda óssea alveolar. A espessura do cemento varia conforme a zona: atinge sua largura máxima no ápice do dente e sua largura mínima na junção cemento-esmalte. A composição do cemento é principalmente tecido inorgânico, contendo principalmente hidroxiapatite de cálcio e fosfato de cálcio amorfo, junto com uma matriz orgânica que consiste principalmente de colagénio tipo I, proteoglicanos, glicoproteínas e água (Andrei et al., 2018).

2.3. A doença periodontal

2.3.1. Definição e classificação

A doença periodontal é uma inflamação que atinge os vários elementos que formam o periodonto: a gengiva, o osso alveolar, o ligamento e o cimento radicular (Menzel et al., 2019). A doença periodontal tem uma grande prevalência na população mundial, afetando até 90% da população. De acordo com estudos transversais realizados apenas nos Estados Unidos, até 80% dos adultos já tiveram doença periodontal em algum momento de suas vidas, e cerca de 50% das pessoas atualmente têm gengivite (Gasner & Schure, 2023). São doenças infecciosas multifatoriais que podem ocorrer em qualquer idade, na presença ou não de doença sistêmica. Dependem de fatores genéticos e de susceptibilidade a fatores ambientais, sociais e pessoais, como também do próprio dente. A susceptibilidade a doença periodontal pode ser transmitida dentro de uma família através de fatores genéticos (Mehrota & Singh, 2023).

O trabalho de Caton et al., (2018), resume a mais recente classificação realizada sobre as várias formas de doenças periodontais, que foi criada pela Academia Americana de Periodontologia e pela Federação Europeia de Periodontologia em 2017. Segundo esta nova classificação, as doenças e condições periodontais estarão divididas três grupos principais. O primeiro grupo, denominado "Saúde periodontal, doenças e condições gengivais" é subdividido em três grupos, incluindo principalmente o diagnóstico de saúde periodontal e saúde gengival, assim como os diferentes tipos de gengivite. O segundo grupo intitula-se "Periodontite" e é dividido também em três subgrupos. Como o nome indica, permite a classificação das diferentes formas de periodontite. O último grupo permite a classificação das "Outras condições que afetam o periodonto", subdividido em cinco grupos, incluindo, por exemplo, doenças ou condições sistêmicas que afetam o tecido periodontal de suporte ou ainda os abscessos periodontais e lesões endo-periodontais.

A gengivite, o tipo mais comum de doença periodontal, é uma inflamação das gengivas, sendo restrita à área de tecido mole do epitélio gengival e do tecido conjuntivo. É caracterizada por inflamação com vermelhidão, hemorragia e edema (Gasner & Schure, 2023). Como é geralmente indolor, passa despercebida a muitos pacientes (Trombelli et al., 2018). Apesar da gengivite poder evoluir para periodontite, isso não acontece em todos os casos, pois depende de características do próprio hospedeiro, bem como da sua

resposta imunológica e também do cumprimento de medidas de higiene necessárias (Rathee & Jain, 2023).

De acordo com os autores, Murakami et al. (2018) e Holmstrup et al. (2018) os tipos de gengivite podem ser classificados de acordo com diferentes fatores de risco (ambientais e genéticos) ou condições patológicas adjacentes.

Os sintomas relatados pelo paciente, bem como um exame clínico, permitem ao profissional fazer o diagnóstico de gengivite. Assim, o paciente pode se queixar de sangramentos na gengiva, especialmente durante o escovagem, o uso de fio dental ou escovas interdentais, ou até mesmo, às vezes, durante a mastigação de alimentos particularmente duros. O paciente também pode relatar a presença de halitose. A gengiva apresenta um estado inflamado, com uma cor mais escura e um aspeto mais brilhante. Ela pode apresentar profundidades de sondagem superiores a 3 mm, mas isso não significa que haja perda de inserção. Esses valores aumentados são devidos ao edema e à hiperplasia gengival, que são consequências do processo inflamatório. O exame radiológico não é necessariamente recomendado, exceto em alguns casos para diferenciar uma gengivite de uma periodontite (Rathee & Jain, 2023).

A inflamação gengival pode ser classificada em quatro graus diferentes, chamados "Índice Gengival". O grau 0 significa ausência de inflamação, portanto, uma gengiva saudável. O grau I está correlacionado a uma inflamação leve, restrita à região da papila interdental, com uma leve mudança de cor e um leve edema. Não há sangramento durante a sondagem. O grau II refere-se a uma inflamação moderada, que inclui tanto a papila interdental quanto a gengiva marginal. A gengiva apresenta uma cor mais vermelha, edemas e sangramentos durante a sondagem. Finalmente, o grau III significa uma inflamação severa, com a presença de úlceras além dos outros aspetos detalhados anteriormente. O sangramento pode ser espontâneo. A inflamação é tão intensa que a gengiva cobre três quartos ou mais da coroa do dente (Rathee & Jain, 2023).

A periodontite tem uma prevalência no mundo entre 10 a 15% (Nazemisalman et al., 2018). Os principais sintomas consistem em inflamação, mobilidade dentária, hemorragia, reabsorção óssea alveolar e gengival, que podem causar perda dentária. Os pacientes sofrem, então, de problemas estéticos e funcionais, como dificuldade em mastigar, falar ou engolir, o que terá impacto negativo na sua qualidade de vida, levando a complicações associadas (Mehrota & Singh, 2023).

Os critérios de diagnóstico da periodontite baseiam-se em vários sinais clínicos e radiográficos. Um sinal clínico importante para o diagnóstico consiste na medição do dano periodontal detetável no momento do exame, através da profundidade do sulco periodontal e da perda de inserção clínica. A profundidade do sulco periodontal é medida em milímetros da base do sulco até a margem gengival em vários locais de cada dente por meio de uma sondagem suave do sulco. A perda de inserção clínica é registrada de maneira semelhante à profundidade do sulco periodontal, mas é medida da base do sulco até a junção cimento-esmalte (Holtfreter & al., 2015). Segundo Papapanou et al. (2018), um diagnóstico de periodontite pode ser estabelecido quando a perda de inserção interdental é detetável em pelo menos dois dentes não adjacentes, ou quando a perda de inserção vestibular ou lingual/palatina atinge 3 mm ou mais, associada a bolsas de profundidade com 3 mm ou mais, em pelo menos dois dentes. Além disso, esta perda de inserção não deve ser atribuída a causas não relacionadas à periodontite, como retração gengival de origem traumática, cáries que se estendem à região cervical do dente ou lesões endodônticas. Também é essencial verificar a presença de sinais clínicos de inflamação gengival, como vermelhidão, inchaço e sangramento à sondagem. Segundo Tonetti et al. (2018), a radiografia é utilizada para avaliar a perda óssea ao redor dos dentes, outro critério chave para diagnosticar a periodontite. Por fim, fatores de risco como tabagismo e certas condições sistêmicas devem ser levados em conta para uma avaliação completa.

O trabalho de Papapanou et al. (2018) baseando-se na nova classificação de 2017, apresentou a periodontite sob três formas diferentes. A primeira forma é "Doenças Periodontais Necrosantes", subdividida em três grupos: "Gengivite Necrosante", "Periodontite Necrosante" e "Estomatite Necrosante". A segunda forma é "Periodontite classificada como manifestações de doenças sistêmicas". Finalmente, a terceira e última forma é "Periodontite" com estágios I, II, III e IV e graus A, B e C. Segundo Tonetti et al. (2018), os estágios I a IV da periodontite descrevem as dimensões padrão de gravidade, complexidade e extensão da periodontite. O estágio da periodontite é principalmente determinada pela perda óssea radiográfica, perda de inserção clínica, profundidade do sulco periodontal e perda de dentes, com fatores de complexidade adicionais (envolvimento de furca, mobilidade, número dos dentes afetados). O grau da periodontite é uma avaliação suplementar das evidências diretas e indiretas do risco de progressão, e também dos modificadores de grau (os hábitos tabágicos e a Diabetes Mellitus) (Tonetti et al., 2018).

2.3.2. Etiologia e fatores de risco

A etiologia da doença periodontal é multifatorial. A higiene dental inadequada e fatores de risco específicos do paciente são duas das muitas causas das doenças periodontais. Os fatores de risco podem ser ainda separados em fatores de risco não modificáveis, como idade e hereditariedade, que incluem doenças genéticas, e fatores de risco modificáveis, como fumar tabaco, má higiene oral, diabetes mellitus e gravidez. (Gasner & Schure, 2023). Entre os fatores de risco modificáveis encontra-se a ingestão alimentar inadequada de cálcio e vitamina D (Penoni et al., 2016), que constitui o foco desta tese e será abordado em capítulo à parte.

2.3.2.1. Biofilme dentário

A doença periodontal envolve uma interação complexa entre as bactérias patogênicas presentes na placa dentária e a resposta imunológica do hospedeiro. A doença começa com um acúmulo de biofilme bacteriano nas superfícies dentárias, especialmente na margem gengival. Este biofilme transforma-se em placa dentária se medidas adequadas de higiene oral não forem rigorosamente seguidas. Espécies bacterianas como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, frequentemente agrupadas sob o termo "complexo vermelho de Socransky", desempenham um papel central na iniciação e progressão da inflamação periodontal (Könönen et al., 2019). Essas três bactérias patogênicas envolvidas são particularmente virulentas. Elas produzem enzimas e toxinas que provocam uma resposta inflamatória do hospedeiro, resultando na destruição progressiva dos tecidos de suporte dos dentes, como o ligamento periodontal e o osso alveolar (Lamont et al., 2018).

A formação do biofilme começa com a deposição de uma fina película adquirida, composta principalmente por glicoproteínas salivares, como proteínas ricas em prolina, α -amilase, estaterina, mucinas e aglutinina (Heller et al., 2017). O revestimento dessas superfícies sólidas por uma película resulta em alterações na carga e na energia livre de superfície, favorecendo assim a adesão bacteriana. As bactérias podem aderir de diferentes maneiras às superfícies dentárias: desde interações específicas entre os componentes da película e as moléculas de superfície bacteriana até interações fracas mediadas por cargas (Kriebel et al., 2018).

Os principais colonizadores iniciais dos dentes são cocos e bacilos de Gram-positivo que podem sobreviver com ou sem oxigênio, como os gêneros *Streptococcus* e *Actinomyces*,

sem sinal de inflamação (Jiao et al., 2014). As moléculas externas desses colonizadores iniciais permitem a agregação de bactérias de gram-negativo com menor aderência à película, como os gêneros *Veillonella* e *Fusobacterium*. O gênero *Fusobacterium*, incluindo *Fusobacterium nucleatum*, podem co-agregar com colonizadores iniciais e tardios, como *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola*. Esses organismos são chamados de espécies ponte e são reconhecidos por facilitar o crescimento eficaz do biofilme dentário (Kaplan et al., 2018).

As interações entre as bactérias descritas acima e o sistema imunológico do hospedeiro são cruciais na progressão da doença periodontal. Por exemplo, *Porphyromonas gingivalis* pode manipular a resposta imunológica do hospedeiro para criar um ambiente mais propício para o seu próprio desenvolvimento e para o desenvolvimento de outras bactérias patogênicas. Essa manipulação perturba o equilíbrio homeostático normal e exacerba a inflamação e a destruição dos tecidos periodontais. Estudos recentes mostraram que as bactérias presentes no biofilme dentário podem resistir mecanismos imunitários e aos tratamentos antimicrobianos, complicando ainda mais a gestão da doença periodontal (Jiao et al., 2013).

2.3.2.2. Tabagismo

O tabagismo é um fator de risco significativo para a doença periodontal. Diversos estudos demonstraram que o tabagismo está intimamente ligado à ocorrência, ao desenvolvimento e à gravidade da periodontite. Os fumadores apresentam uma prevalência mais elevada de bolsas periodontais profundas, uma maior perda de inserção e uma destruição óssea mais acentuada em comparação com os não fumadores (de Araújo Nobre & Maló, 2017). Assim, os fumadores têm três vezes mais probabilidade de desenvolver uma forma grave de doença periodontal do que os não fumadores (Nazir, 2017).

O tabagismo exacerba a periodontite através de vários mecanismos. Em primeiro lugar, o tabagismo modifica a flora microbiana subgingival, favorecendo a aquisição precoce e a colonização de patógenos periodontais, criando um ambiente microbiológico propício às doenças periodontais (Jiang et al., 2020). Por outro lado, a nicotina e outros compostos presentes no tabaco inibem a resposta imunológica do hospedeiro, diminuindo assim a capacidade do organismo de combater infecções periodontais (Kamath et al., 2014).

2.3.2.3. Diabetes mellitus

A relação entre o diabetes e a doença periodontal é complexa e bidirecional. O diabetes, especialmente o diabetes tipo 2, é um fator de risco importante para a doença periodontal. Pacientes diabéticos apresentam maior prevalência e severidade de periodontite em comparação com os não diabéticos. A hiperglicemia crônica associada ao diabetes leva a alterações epigenéticas e morfológicas nos tecidos gengivais, aumentando assim a susceptibilidade às infecções periodontais. Os mecanismos subjacentes incluem modificações na microbiota bucal, uma resposta inflamatória exacerbada e um aumento do stress oxidativo, o que resulta em maior destruição dos tecidos periodontais (Zhao et al., 2023). Estudos mostram que o tratamento periodontal, ao reduzir a carga bacteriana e a inflamação, pode melhorar o controle glicêmico e reduzir os níveis de HbA1c (Hemoglobina glicada), semelhante ao acréscimo de um medicamento antidiabético oral (Ibrahim et al., 2015).

2.3.2.4. Gravidez

A relação entre a gravidez e a doença periodontal está bem estabelecida, em grande parte devido às mudanças hormonais significativas que ocorrem durante este período. Essas mudanças, especialmente o aumento dos níveis de progesterona e estrogénios, podem exacerbar a inflamação gengival e favorecer o crescimento de certas bactérias patogênicas na cavidade bucal. As mulheres grávidas são, portanto, mais suscetíveis a desenvolver gengivite, conhecida como gengivite gravídica, que pode evoluir para periodontite se não for tratada corretamente (Wu et al., 2015).

As hormonas maternas têm demonstrado estar positivamente ligadas aos níveis de *Porphyromonas gingivalis*, por razões que ainda são desconhecidas. Foi demonstrado que tanto o hiperestrogenismo quanto o hipoestrogenismo contribuem para a gengivite (Gasner & Schure, 2023).

2.3.2.5. Idade

O fenómeno de *inflammaging*, que descreve um estado inflamatório crónico de baixo grau associado ao envelhecimento, desempenha um papel crucial no desenvolvimento das doenças periodontais em pessoas idosas. As respostas imunológicas desreguladas devido ao *inflammaging* comprometem a capacidade de resolver a inflamação e reparar os tecidos danificados. Além disso, as alterações relacionadas à idade no microbioma bucal

e nos mecanismos de cicatrização aumentam a susceptibilidade dos idosos às doenças periodontais (Clark et al., 2022).

2.3.2.6. Doença sistêmica

As doenças periodontais podem ser um sintoma de várias condições sistêmicas geneticamente relacionadas. A síndrome de Ehlers-Danlos (tipos IV e VIII), a doença de Crohn e a síndrome de Down estão entre essas condições (Gasner & Schure, 2023).

Os indivíduos com síndrome de Down apresentam uma prevalência elevada de doenças periodontais graves. As deficiências imunológicas, como a disfunção dos linfócitos B e T e defeitos na quimiotaxia de neutrófilos, tornam esses pacientes particularmente vulneráveis às infecções periodontais. Além disso, o seu microbioma oral é frequentemente dominado por *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia*, que exacerbam a inflamação periodontal e a perda óssea (Fernández et al., 2021).

O síndrome de Ehlers-Danlos dos tipos IV e VIII está intimamente associado a manifestações periodontais graves. Um estudo de caso documentou uma família alemã apresentando uma combinação de síndrome de Ehlers-Danlos clássico e periodontal. Os pacientes com essa síndrome mostram uma perda óssea alveolar generalizada que pode atingir 80%, perda precoce dos incisivos inferiores e recessão gengival severa. Essa destruição periodontal precoce, associada à ausência generalizada de gengiva aderida, é patognomônica do síndrome de Ehlers-Danlos periodontal. Uma análise genética revelou uma mutação heterozigótica no gene C1R, confirmando o diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos periodontal (Stock et al., 2021).

Pacientes com doença de Crohn frequentemente apresentam uma inflamação crônica que afeta não apenas o intestino, mas também outras partes do organismo, incluindo os tecidos periodontais (Cai et al., 2021). Uma revisão sistemática e uma meta-análise revelaram que pacientes com doenças inflamatórias intestinais, incluindo a doença de Crohn, têm um risco aumentado de desenvolver periodontite. Essa relação bidirecional indica que não apenas a doença de Crohn pode agravar as condições periodontais, mas o inverso também é verdadeiro, onde as doenças periodontais podem influenciar a progressão da doença de Crohn. Essa associação é frequentemente mediada por citocinas pró-inflamatórias, que desempenham um papel crucial nas respostas inflamatórias em ambas as condições (Domokos et al., 2022).

2.3.3. Histopatologia

Em 1976, Page e Schroeder descreveram as quatro etapas da doença periodontal: a lesão inicial, a lesão precoce, a lesão estabelecida e a lesão avançada (Page & Schroeder, 1976).

A lesão inicial é identificada pelo desenvolvimento da placa dentária, a qual causa alterações vasculares aumentando o espaço intercelular entre as células endoteliais, o que aumenta a quantidade de fluido crevicular gengival produzido. Neutrófilos polimorfonucleares são atraídos para o local da lesão por moléculas de adesão. A lesão é referida como precoce quando a vermelhidão aparece. Nesta fase deve ser tratada o mais rapidamente possível, com risco de agravamento da doença e com a destruição dos diferentes tecidos que compõem o periodonto, mas também a perda dos dentes (Khammissa et al., 2018). Após esta fase inicial os neutrófilos polimorfonucleares invadem a região e eliminam os fibroblastos apoptóticos. A desintegração das fibras colagénio causada pela invasão também cria mais espaço para infiltrados. A matriz do tecido conjuntivo marginal está em degradação. A agregação de leucócitos e os linfócitos B, são os principais fatores que influenciam a lesão estabelecida. Elas iniciam a transformação do local convertendo o epitélio juncional e sulcular em epitélio de bolsa. O epitélio de bolsa é delicado e altamente permeável. Clinicamente, isso se manifesta como sangramento quando os tecidos gengivais são delicadamente sondados. A última fase é uma transição para a periodontite e é referida como uma lesão avançada. A migração do biofilme para a bolsa produz um ambiente ideal para o crescimento de bactérias anaeróbias. Histologicamente e clinicamente, há uma perda irreversível de inserção e perda óssea (Gasner & Schure, 2023).

O processo inflamatório iniciado na doença periodontal levar também a doença sistémica, como já referido, pela disseminação de componentes inflamatórios e de bactérias periodontais através da corrente sanguínea. As doenças cardiovasculares e a artrite reumatoide são exemplos de patologias relacionadas com a periodontite (Gasner & Schure, 2023).

2.3.4. Resposta imunológica à doença periodontal

As células imunológicas estão em constante interação com as bactérias e, portanto, estão presentes no periodonto para ajudar a manter um equilíbrio saudável. Os neutrófilos migram continuamente através do epitélio juncional para o sulco gengival, onde libertam peptídeos antimicrobianos (α -defensinas) para combater as bactérias invasoras (Könönen

et al., 2019). As células residentes do periodonto (queratinócitos, fibroblastos, células dendríticas e osteoblastos) desempenham também um papel ativo na iniciação da resposta imunitária inata e na regulação da resposta imunitária adaptativa (Cekici et al., 2019).

O processo inflamatório começa geralmente com a migração de fagócitos, (neutrófilos e monócitos), para o local da lesão. Este processo é facilitado pelo epitélio gengival, que liberta mediadores químicos, incluindo interleucinas, prostaglandina E2 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), para recrutar neutrófilos e para amplificar a resposta inflamatória (Hasturk & Kantarci, 2015).

Os neutrófilos são as primeiras células a migrar para o local da infecção, atraídos por quimiocinas e interleucinas (IL) como a IL-8 (Cekici et al., 2019). Estas células fagocitam as bactérias e libertam enzimas e espécies reativas de oxigénio, contribuindo para a destruição dos tecidos periodontais se sua atividade se tornar excessiva (Ling et al., 2015). Os macrófagos e as células dendríticas, por outro lado, apresentam antígenos e secretam citocinas como a IL-1, a IL-6 e o TNF- α (Hajishengallis, 2015). A IL-6 desempenha um papel crucial como citocina pró-inflamatória, sendo secretada por uma variedade de células imunológicas e não imunológicas (Cekici et al., 2019). Está associada a processos inflamatórios locais e sistémicos, podendo os seus níveis no fluido crevicular gengival servir como marcadores para diagnóstico e prognóstico das doenças periodontais (Mazurek-Mochol et al., 2014). Níveis elevados de IL-6 estão correlacionados com a progressão da periodontite e a destruição dos tecidos periodontais, promovendo a osteoclastogénese e a reabsorção óssea. (Könönen et al., 2019).

As células dendríticas têm a capacidade de migrar para os tecidos linfóides associados à mucosa oral, apresentando os antígenos microbianos processados a linfócitos T, para ativar os linfócitos T CD4⁺ e promover a polarização dos linfócitos T auxiliares (Th), como Th1, Th2, Th17 e as células B, e iniciando assim a resposta imunitária adaptativa (Song et al., 2018). Os linfócitos T desempenham um papel fundamental na modulação da resposta imunológica, durante a fase adaptativa. Os linfócitos Th produzem diversas citocinas, dependendo da sua subpopulação: os linfócitos Th1 secretam interferão-gama (IFN- γ) e IL-2, promovendo uma resposta inflamatória celular, enquanto os linfócitos Th2 produzem citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, que podem induzir uma resposta inflamatória humoral (Cekici et al., 2019).

A inflamação crônica causada por todas estas interações resulta na degradação do ligamento periodontal e do osso alveolar, levando à perda de inserção dental e, eventualmente, à perda de dentes se não for tratada (Mehrota & Singh, 2024). Os linfócitos B e os plasmócitos começam a predominar quando a periodontite se desenvolve a partir da gengivite crônica, substituindo os linfócitos T. Os linfócitos B naïve, de memória e efetores estão simultaneamente presentes nesta fase (Könönen et al., 2019).

Existem também mecanismos que regulam a inflamação, evitando a progressão da doença periodontal. Contrariando a ação dos linfócitos Th, os linfócitos T reguladores (Treg) secretam IL-10 e IL-35, que têm efeitos anti-inflamatórios e podem ajudar a limitar a inflamação e os danos teciduais (Collison et al., 2010). Particularmente, a IL-35 foi identificada como desempenhando um papel protetor nas doenças periodontais. Esta citocina pode inibir a progressão da periodontite, reduzindo os níveis de IL-17A, uma citocina pró-inflamatória importante envolvida na inflamação periodontal, produzida pelas células Th17, outra subpopulação de linfócitos T. Estudos mostraram que a IL-35 pode diminuir a reabsorção óssea alveolar e modular as respostas imunológicas, aumentando os linfócitos Treg e diminuindo as citocinas produzidas por linfócitos Th17, como a IL-17A (Schmidlin et al., 2021). Os linfócitos B podem também secretar IL-35, a qual induz a sua diferenciação em células B reguladoras (Breg). As células Breg, através da IL-35, limitam a proliferação de linfócitos T patogênicos e de outras células inflamatórias (Schmidlin et al., 2021). Assim, o equilíbrio entre células/moléculas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em cada indivíduo vai ditar a progressão ou não da doença periodontal.

2.4. A vitamina D

2.4.1. Vitamina D e seu metabolismo

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel essencial para a manutenção da saúde óssea e para várias outras funções fisiológicas, sendo também considerada uma hormona esteróide. Ela existe principalmente em duas formas: vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalciferol). A vitamina D2 provém de fontes vegetais e fúngicas, como cogumelos e algumas leveduras e é mais facilmente degradada no organismo humano. A vitamina D3, por sua vez, é sintetizada pela pele em resposta à exposição aos raios ultravioleta B (UVB) do sol, podendo também ser obtida a partir de fontes alimentares

animais, como peixes gordurosos (como salmão, cavala e sardinhas), fígado e gemas de ovos (Chang et al., 2019).

A absorção máxima de vitamina D diária através da ingestão de alimentos é de apenas 90 Unidades Internacionais (UI). A exposição solar até ocorrer ligeira vermelhão da pele permite ao organismo sintetizar cerca de 10.000 UI. A dose recomendada pode ser atingida se forem expostas ao sol a face, mãos e palmas duas a três vezes por semana (Jagelavičienė et al., 2018). Foi descrito também que 20% da vitamina D do organismo provém da alimentação e 80% é sintetizada pela pele a partir do 7-desidrocolesterol (provitamina D cutânea) após a exposição aos raios UVB (Sassi et al., 2018).

O metabolismo da vitamina D é complexo, e as primeiras etapas diferem conforme seja a vitamina D2 ou D3, dependendo também das suas fontes. Na biossíntese da vitamina D3 obtida através da pele, os raios UVB (comprimento de onda entre 290-315 nanômetros) reagem com o 7-desidrocolesterol para produzir a pré-vitamina D3. Uma vez formada a pré-vitamina D3, ocorre uma isomerização térmica para vitamina D3, também conhecida como colecalciferol. Esta reação é reversível, coexistindo assim a pré-vitamina D3 e a vitamina D3 (Saponaro et al., 2022).

A vitamina D3 sintetizada na pele atinge o fígado através da corrente sanguínea, onde se junta às vitaminas D2 e D3 provenientes da dieta. Até este ponto, todas são biologicamente inativas. A primeira etapa de ativação é uma hidroxilação que leva à formação de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), também chamada calcidiol, cuja meia-vida plasmática é de duas a três semanas. Esta hidroxilação hepática é realizada por CYPs (*Cytochrome P450 mixed-function oxidases*) localizadas no retículo endoplasmático (CYP2R1) ou nas mitocôndrias (CYP27A1) (Bikle, 2014). CYP27A1 pode converter algumas formas de vitamina D, mas não a vitamina D2. CYP2R1 pode hidroxilar tanto a vitamina D2 quanto a D3 de maneira eficaz. Esta é considerada a enzima principal para a síntese de 25(OH)D, pois sua supressão resulta em uma queda significativa nos níveis de 25(OH)D. CYP3A4 e CYP2J2 também podem catalisar esta hidroxilação sendo, no entanto, menos eficazes na manutenção dos níveis globais de 25(OH)D (Zhu et al., 2013).

A 25(OH)D é então transportada pela proteína plasmática VDBP (*Vitamin D-Binding Protein*) e atinge o rim. Uma segunda hidroxilação ocorre aí, realizada pela enzima 1 α -hidroxilase, especificamente a CYP27B1, resultando na forma ativa da vitamina D, 1,25-

di-hidroxitamina D (1,25(OH)₂D), mais conhecida como calcitriol (Saponaro et al., 2020).

Além dessa produção renal predominante, locais menores de produção de 1,25(OH)₂D foram identificados na placenta, cérebro, próstata, queratinócitos, osteoblastos e macrófagos que expressam CYP27B1. Essa produção sugere que o calcitriol possa exercer efeitos autócrinos e/ou parácrinos (Bikle, 2014).

O metabolismo da vitamina D é regulado de diferentes maneiras. A enzima CYP27B1 existe em duas isoformas: renal e extra-renal (noutros tecidos, como células imunológicas e epiteliais). O calcitriol circulante regula a sua própria produção, exercendo uma retroação negativa ao inibir a atividade da CYP27B1 renal. Similarmente, o calcitriol produzido por células imunológicas e epiteliais exerce retroação negativa similar inibindo a isoforma da enzima responsável pela produção local. A produção de calcitriol nas células renais pode ser ativada por vários fatores, como altos níveis do hormona da paratiroide (PTH – *Parathyroid Hormone*) e baixos níveis de cálcio, enquanto fatores como altos níveis de FGF-23 (*Fibroblast Growth Factor-23*) e fosfato podem desativar essa conversão. A presença de lipopolissacarídeos durante uma infecção bacteriana, a produção de TNF- α e citocinas, especialmente IFN- γ , podem estimular a produção de calcitriol nas células imunológicas, enquanto lesões e a ativação de receptores TLR (*Toll-like receptors*) podem fazer o mesmo nas células epiteliais (Rebelos et al., 2023).

O calcitriol, a forma ativa da vitamina D (1,25(OH)₂D), sofre muitas hidroxilações e encontra-se em menor quantidade no sangue em comparação com a forma inicial e inativa da vitamina D (25(OH)D). Mas é sob a forma ativa que a vitamina D pode ter mais ações no organismo, regulando a expressão de mais de 200 genes. Para quantificar a dose ótima de vitamina D no organismo, deve-se calcular a quantidade de vitamina D na forma 25(OH)D, porque é a forma circulante mais abundante, embora não seja ativa (Alves et al., 2013)

É possível calcular a dose exata de suplemento necessária para cada paciente usando a fórmula de Groningen (van Groningen et al., 2010), onde 1 ng/mL = 2,5 nmol/mL:

$$40 \times (75 - \text{concentração de } 25(\text{OH})\text{D} [\text{nmol/L}]) \times \text{peso corporal} [\text{kg}]$$

Os suplementos na forma de comprimidos ou gotas devem ser tomados após uma refeição para ter uma melhor absorção (Krawiec & Dominiak, 2018).

As recomendações atuais para a vitamina D são: 400 UI diárias entre os 0 e os 12 meses de idade, 600 UI diárias entre 1 e 70 anos de idade e 800 UI diárias após os 70 anos (National Institutes of Health, 2024). Se a dose for menor, pode ocorrer um déficit. Assim, de acordo com Munns et al. (2016), um nível de 25(OH)D inferior a 30 nmol/L está associado à deficiência, um nível entre 30-50 nmol/L à insuficiência, e finalmente, um nível superior a 50 nmol/L à suficiência.

2.4.2. O recetor da vitamina D

O recetor de vitamina D (VDR – *Vitamin D Receptor*) faz parte da família dos recetores de hormonas esteróides. Os efeitos tão diversos da vitamina D em diferentes tipos de células, deve-se à expressão ubíqua do seu recetor. De facto, este recetor encontra-se em mais de 30 órgãos e tecidos, tais como ossos, coração, intestinos, rins, pâncreas, cérebro, glândulas suprarrenais, hipófise, tecido muscular estriado e liso, pele e vasos sanguíneos. É um recetor nuclear, que compreende duas subunidades de tamanhos diferentes. A maior permite a ligação à forma ativa da vitamina D e a menor funciona como um fator de transcrição, formando um heterodímero com o RXR (*Retinoid X Receptor*) que se liga ao DNA em sequências reguladoras de genes que codificam proteínas reguladas pela vitamina D, como osteocalcina, colagénio, hidroxicalciferol, osteopontina, fosfatase alcalina e hormona paratiroideia (Khammissa et al., 2018).

Uma vez que, sobretudo o calcitriol, desempenha um papel crucial na regulação de muitos genes envolvidos no metabolismo do cálcio, na função imunológica e na proliferação celular, o estudo dos polimorfismos do VDR é um campo de pesquisa dinâmico devido às suas diversas implicações na saúde humana. Os polimorfismos do gene VDR, como FokI, BsmI, ApaI e TaqI, foram amplamente estudados pelos seus potenciais efeitos em várias patologias (Cafiero et al., 2022).

2.4.3 Funções da vitamina D

A função mais conhecida da vitamina D é certamente na saúde óssea. De facto, o calcitriol regula a homeostase do cálcio e do fosfato, dois minerais essenciais para a formação e manutenção dos ossos, agindo no intestino delgado, fosfato e a reabsorção tubular renal do cálcio, impedindo a sua excreção. Além disso, apresenta efeitos diretos nos ossos, como a indução da expressão de osteocalcina, a principal proteína não colagénica do esqueleto. Essa homeostase é conseguida com a participação da PTH e do FGF23, como referido acima (Charoenngam et al., 2020; Soporano et al., 2020). A presença de vitamina

D permite um aumento da absorção de cálcio e fósforo no intestino delgado de aproximadamente 30-40% e 80%, respectivamente. Em contraste, apenas 10-15% do cálcio e 60% do fósforo provenientes da dieta são absorvidos na ausência de vitamina D (Alves et al., 2013).

A vitamina D também tem impacto no cancro. O calcitriol exerce efeitos antiproliferativos (bloqueando elementos do ciclo celular ou interferindo nos sinais dos fatores de crescimento) e apoptóticos sobre as células, o que pode inibir o crescimento tumoral. Favorece também a diferenciação celular, o que ajuda as células a desenvolverem-se em fenótipos mais especializados e funcionalmente maduros, tornando-as menos suscetíveis à proliferação anárquica. Estudos sugerem um possível benefício da suplementação de vitamina D contra certos tipos de cancro (cancro de cólon e cancro de mama) (Bikle, 2014).

A vitamina D influencia o sistema cardiovascular, protegendo contra patologia. O calcitriol está envolvido em processos dependentes de cálcio, críticos para a contratilidade miocárdica. Inibe também a proliferação de células do músculo liso vascular e a calcificação vascular. Pesquisas pré-clínicas demonstraram que a deficiência de vitamina D pode aumentar o risco de hipertensão, regulando positivamente o sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando a vasoconstrição e a resistência vascular. Baixos níveis de calcidiol estão também associados a um risco aumentado de doenças cardiovasculares, como doença coronária, insuficiência cardíaca e acidentes vasculares cerebrais (Wang, 2016).

A vitamina D desempenha um papel crucial na regulação do diabetes, tanto diabetes tipo 1 como tipo 2, além do síndrome metabólico. Os adipócitos expressam VDR, e o calcitriol favorece o aumento da lipogénese e a diminuição da lipólise, influenciando assim o metabolismo lipídico (Bikle, 2014). Além disso, as células β pancreáticas, responsáveis pela secreção de insulina, também expressam VDR, permitindo ao calcitriol estimular a secreção de insulina e indicando uma relação direta entre níveis de vitamina D e a regulação da glicémia. A vitamina D também modula o crescimento e a diferenciação das células β pancreáticas, aumenta a expressão de recetores de insulina e melhora o transporte de glicose mediado pela insulina (Szymczak-Pajor et al., 2020).

A vitamina D desempenha um papel essencial na saúde muscular, influenciando vários aspetos da função e da força musculares. Ao promover a absorção de cálcio e fósforo, ela

assegura uma mineralização adequada dos ossos, o que é crucial para o suporte muscular. Além disso, a vitamina D age diretamente nos músculos, ligando-se aos seus recetores presentes nas células musculares. A vitamina D possui dois tipos de VDR no músculo: nucleares e de membrana. A vitamina D influencia a miogénese, ou seja, o desenvolvimento do tecido muscular, regulando fatores de transcrição essenciais, como o Myf5 (*Myogenic factor-5*) e a MyoD (*Myoblast-Determinat protein*) (Montenegro et al., 2019).

A vitamina D também desempenha um papel na regulação do microbiota intestinal, pelo seu papel na manutenção da barreira intestinal e na modulação do sistema imunológico local. A falta de vitamina D pode aumentar a permeabilidade intestinal e provocar inflamação crónica. Estudos mostram que a vitamina D pode influenciar a composição do microbiota intestinal e melhorar a capacidade dos macrófagos de eliminar certas bactérias. Em animais sem vitamina D ou sem VDR (*knock-out* para este recetor), ocorrem desequilíbrios do microbiota que favorecem distúrbios metabólicos. Estudos em ratinhos transgênicos indicam que a expressão aumentada de VDR no intestino protege contra a colite, enquanto a supressão da expressão do VDR agrava esta doença. Em humanos, níveis baixos de vitamina D estão associados a um risco aumentado de doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn, e níveis elevados podem proteger contra certas infeções. No entanto, os resultados sobre a suplementação de vitamina D em pacientes com doenças inflamatórias intestinais são variados (Sassi et al., 2018).

2.4.4. Importância da vitamina D no sistema imunitário

As primeiras evidências da ligação entre a vitamina D e o sistema imunitário remontam ao meio do século XIX. A vitamina D tem um papel na regulação da resposta imunitária inata e adaptativa, uma vez que diferentes células imunológicas possuem recetores que convertem o calcidiol em calcitriol (Charoenngam et al., 2020).

2.4.4.1. Efeitos na resposta imunitária inata

A vitamina D desempenha um papel crucial na resposta imunológica inata. Ela aumenta a produção de peptídeos antimicrobianos, como a defensina $\beta 2$ e a catelicidina. Esta última desestabiliza as membranas microbianas, permitindo a sua penetração. Estes peptídeos antimicrobianos contribuem para a atividade antimicrobiana dos macrófagos e monócitos, além de outras células que constituem as diferentes barreiras físicas, como os queratinócitos. Além disso, a vitamina D melhora funções imunológicas, como a

quimiotaxia, a autofagia e a fusão fagolisossomal, o que fortalece a capacidade das células imunológicas de combater infecções. A vitamina D, portanto, possui propriedades antimicrobianas (White, 2010).

Como mencionado anteriormente, os macrófagos também podem participar da produção de calcitriol, que, em caso de infecção, permite moderar a função dos linfócitos vizinhos. No entanto, essa produção de calcitriol pode contribuir de maneira indesejada para a absorção intestinal de cálcio e a mobilização do cálcio ósseo. Isso pode levar à hipercalcúria e hipercalcemia (Charoenngam et al., 2020).

A vitamina D também desempenha um papel crucial na modulação das interações entre as células apresentadoras de antígenos e as células NK (*Natural Killer*). As células apresentadoras de antígenos, como os macrófagos e as células dendríticas, são essenciais para iniciar a resposta imunológica adaptativa ao apresentar os antígenos às células T. Na presença de vitamina D, as células dendríticas adotam um estado "tolerogénico", caracterizado por uma diminuição da produção de citocinas inflamatórias e um aumento de citocinas anti-inflamatórias, o que favorece a tolerância imunológica e a apoptose das células T auto-reativas. Assim, a vitamina D tem função reguladora no fenómeno da resposta do hospedeiro realizada pelo sistema imunológico inato, reduzindo, por exemplo, a produção de citocinas inflamatórias como IL-2, IL-6, IL-17 e IL-1 β . Esta vitamina também provoca uma diminuição na apresentação de antígenos ao suprimir a expressão dos recetores TLR nos monócitos (Sassi et al., 2018).

2.4.4.2. Efeitos na resposta imunitária adaptativa

O sistema imunológico adaptativo, que inclui os linfócitos T e B, é a segunda linha de defesa contra infecções, ativada pela exposição a patógenos e capaz de memorizá-los para melhorar a resposta imunológica. A vitamina D desempenha um papel na modulação desse sistema, influenciando as respostas imunológicas mediadas pelos linfócitos T e B (Sassi et al., 2018).

Os linfócitos T em repouso não expressam VDR mas, uma vez ativados, passam a expressar este recetor, além de poderem converter a vitamina D em calcitriol, influenciando assim sua própria ativação por via intrácrina (hormona que causa efeito no interior de células) (Charoenngam et al., 2020). A vitamina D, produzida localmente pelas células imunitárias, modifica o estado imunológico, passando de um estado pró-inflamatório para um estado tolerante. Estudos experimentais demonstraram indução da

redução das respostas das células Th1 pelo calcitriol, limitando assim a produção de citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ , IL-6, IL-2 e TNF- α . No entanto, os resultados em humanos são menos claros e variam de acordo com as patologias estudadas e os tratamentos administrados. A vitamina D interfere também com outros tipos de células imunológicas, como Th2, Tregs e Th17. A maioria dos estudos *in vitro* sugere que a vitamina D aumenta a atividade das células Th2 (anti-inflamatórias), suprime as células Th17 (pró-inflamatórias) e fortalece as células Treg. Estes efeitos são importantes porque as células Th17 estão associadas frequentemente a patologia autoimune (Carvalho et al., 2017).

Os linfócitos T citotóxicos (Tc), que também expressam o VDR e a enzima CYP27B1, mostram uma atividade antimicrobiana aumentada quando expostos à vitamina D. Esta também influencia a razão CD4/CD8 (*Cluster of Differentiation 4/ Cluster of Differentiation 8*), um indicador de ativação imunológica, com doses crescentes de vitamina D diminuindo essa razão e refletindo uma supressão da ativação imunológica. No entanto, o efeito direto da vitamina D sobre os linfócitos T ainda é pouco estudado e parece depender tanto da ativação intrácina do VDR como da modificação dos sinais de citocinas por meio das células Th e das células apresentadoras de antígenos (Charoenngam et al., 2020).

A vitamina D também desempenha um papel crucial na regulação dos linfócitos B, um tipo de célula essencial para a resposta imunológica adaptativa. Quando os linfócitos B estão inativos não expressam VDR, passando a expressar estes receptores uma vez ativados. Esta ativação vai permitir que o calcitriol exerça os seus efeitos. O calcitriol pode modular a atividade dos linfócitos B, reduzindo especialmente a produção de imunoglobulinas e de citocinas pró-inflamatórias, inibindo a ativação dos linfócitos B pelas células Th impedindo assim a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos de vida longa e em células de memória. O calcitriol também pode induzir a apoptose de plasmócitos. Todas estas alterações podem contribuir para a redução do risco de doenças de autoimunidade (Charoenngam et al., 2020).

2.5. Vitamina D e efeitos sobre o periodonto

Os efeitos imunomoduladores e antimicrobianos da vitamina D, bem como o seu papel na absorção de cálcio e preservação do metabolismo ósseo, tornam esta vitamina um fator essencial para a manutenção da saúde da cavidade oral, contribuindo para evitar o

aparecimento de doenças periodontais (Jimenez, et al., 2014; Perayil et al., 2015). Estas três ações são essenciais para combater as bactérias presentes nos locais de infecção, para reduzir a inflamação em resposta a estas bactérias e para permitir uma nova formação do osso, a fim de encontrar um periodonto saudável (Perayil et al., 2015).

A vitamina D tem também uma ação importante nos componentes não ósseos do periodonto. Permite que as células da gengiva se regenerem, para obter uma melhor cicatrização após a cirurgia do periodonto, contribui para reduzir as inflamações da gengiva, e para aumentar as ações de defesa das células periodontais. No entanto, para que a vitamina D tenha um efeito benéfico sobre o periodonto, a sua concentração plasmática deve ser de no mínimo 90-100 nmol/L (Jagelavičienė et al., 2018).

De Filippis et al. (2017) exploraram o efeito da vitamina D na resposta inflamatória induzida pela infecção por *Porphyromonas gingivalis* nas linhas celulares *Human Gingival Epithelium* (HGE) e *Human Periodontal Ligament* (HPL). Estas células foram tratadas com diferentes concentrações de vitamina D para avaliar seu efeito na viabilidade celular, no crescimento e na adesão de *Porphyromonas gingivalis*, bem como na produção de citocinas inflamatórias (IL-8, IL-12, TNF- α) e na β -defensina humana 3 (HBD-3). Os resultados mostraram que a vitamina D, em diferentes concentrações (10^{-10} mol/L, 10^{-9} mol/L e 10^{-8} mol/L), melhorou a viabilidade das células HGE e HPL de maneira dose-dependente. Em todas as concentrações testadas, a vitamina D reduziu significativamente o crescimento e a adesão de *Porphyromonas gingivalis* às células HGE e HPL. A vitamina D, especialmente na concentração de 10^{-8} mol/L, mostrou capacidade de reduzir significativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-8, IL-12 e TNF- α nas células infectadas por *Porphyromonas gingivalis*. A concentração mais elevada de vitamina D (10^{-8} mol/L) também induziu um aumento acentuado na produção de HBD-3, um peptídeo antimicrobiano essencial na defesa contra infecções bacterianas.

2.5.1. Hipovitaminose D e o desenvolvimento de doença periodontal

Menzel et al. (2019) estudaram o papel da vitamina D no epitélio gengival e sua influência na inflamação gengival, bem como na perda óssea alveolar, numa situação de hipovitaminose D e com níveis séricos normais. O estudo utilizou modelos *in vivo* e *in vitro* para explorar os efeitos da vitamina D na saúde periodontal. Ratinhos foram alimentados com uma dieta deficiente em vitamina D por 6 semanas para investigar o efeito dessa deficiência na perda óssea alveolar e na inflamação gengival. A expressão de

citocinas inflamatórias foi quantificada após o tratamento tópico com vitamina D. Células epiteliais gengivais humanas foram tratadas com vitamina D nas suas formas ativa e inativa (calcitriol e calcidiol). As células foram então infetadas por *Porphyromonas gingivalis* para medir o efeito da vitamina D na proliferação intracelular das bactérias. Foi também estudada a capacidade das células gengivais de converter a vitamina D inativa na sua forma ativa. Os ratinhos com hipovitaminose D mostraram uma perda óssea alveolar significativa, inflamação gengival aumentada e um aumento de osteoclastos em comparação com os ratinhos com dieta normal em vitamina D. A aplicação tópica de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D₃ reduziu a expressão de IL-1 α , uma citocina pró-inflamatória, nos tecidos gengivais dos ratinhos. O tratamento das células epiteliais gengivais com 1,25(OH)₂D₃, a forma ativa da vitamina D, reduziu a quantidade de *Porphyromonas gingivalis* intracelular, indicando uma melhoria na defesa imunológica inata. Além disso, as células gengivais foram capazes de converter a vitamina D inativa na sua forma ativa, estimulando assim a produção de peptídeos antimicrobianos como o LL-37. O estudo confirma que a deficiência de vitamina D pode exacerbar a inflamação gengival e a perda óssea alveolar, destacando seu papel protetor na saúde periodontal.

Dietrich et al. (2005) investigaram a possível relação entre os níveis séricos de 25(OH)D e a inflamação gengival. O estudo incluiu 6 700 participantes, com idades entre 13 e 90 anos, não fumadores, e avaliou a inflamação gengival utilizando o sangramento à sondagem como indicador. Os participantes foram divididos em quintis de acordo com suas concentrações de 25(OH)D. As concentrações séricas médias de 25(OH)D dos quintis são: 32,4 nmol/L, 47,4 nmol/L, 60,7 nmol/L, 75,6 nmol/L e 99,6 nmol/L. O quintil mais alto de 25(OH)D teve uma probabilidade de sangramento reduzida em 20% em comparação com o quintil mais baixo. Os resultados mostraram uma associação inversa entre as concentrações de 25(OH)D e a inflamação gengival, sugerindo que o aumento dos níveis de 25(OH)D pode reduzir a susceptibilidade à gengivite.

Millen et al. (2013) examinaram a associação entre as concentrações plasmáticas de 25(OH)D e as doenças periodontais em 920 mulheres pós-menopausadas. Os indicadores periodontais avaliados foram: a *Alveolar Crestal Height* (ACH), perda dentária e os critérios utilizados pelo *Center for Disease Control and Prevention/American Academy of Periodontology* (CDC/AAP), como o *Clinical Attachment Level* (CAL) e a *Probing Pocket Depth* (PPD). A inflamação gengival foi medida pelo percentual de locais gengivais que sangraram durante a sondagem. As concentrações plasmáticas de 25(OH)D

foram medidas e as participantes foram classificadas com base em seu status de vitamina D (adequado ≥ 50 nmol/L vs. inadequado < 50 nmol/L). Os resultados mostraram que não houve associação significativa entre o status de vitamina D e as doenças periodontais definidas por ACH e perda dentária. No entanto, as mulheres com status adequado de vitamina D apresentaram uma probabilidade 33% menor de ter doenças periodontais definidas pelos critérios do CDC/AAP, bem como uma probabilidade 42% menor de ter $\geq 50\%$ dos locais gengivais sangrando.

Jimenez et al. (2014) estudaram a associação entre o nível sérico de 25(OH)D e a incidência de perda dentária e periodontite. O estudo incluiu 42 730 homens, profissionais de saúde, dos quais 50% eram dentistas, com idades entre 40 e 75 anos. Os participantes preencheram questionários detalhando o histórico médico, as práticas de vida e o histórico de perda dentária e periodontite. Um score preditivo de 25(OH)D, baseado em variáveis que influenciam as concentrações plasmáticas de 25(OH)D (como atividade física, ingestão de vitamina D através da alimentação e suplementação,...), foi utilizado para avaliar sua associação com a perda dentária e a periodontite. O estudo revelou 13 581 incidentes de perda dentária e 3 158 incidentes de periodontite. Foi observada uma associação inversa dose-dependente significativa entre os quintis do score preditivo de 25(OH)D e a incidência de perda dentária. Homens no quintil mais alto apresentaram uma incidência de perda dentária reduzida em 20% em comparação com aqueles no quintil mais baixo. Resultados semelhantes foram observados para a periodontite, com uma redução de 9% no risco para cada aumento de 10 nmol/L no score preditivo de 25(OH)D. As associações foram mais fortes entre homens jovens.

Bhargava et al. (2019) estudaram a relação entre os níveis de 25(OH)D e a periodontite crônica. O estudo incluiu 168 participantes diagnosticados com periodontite. Os indicadores periodontais utilizados foram os seguintes: *Plaque Index* (PI), *Gingival Index* (GI), PPD e CAL. O nível de vitamina D no soro foi medido utilizando um kit ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Pacientes com condições que poderiam afetar o metabolismo ósseo ou a saúde periodontal foram excluídos. O estudo revelou uma relação significativa negativa entre os níveis de 25(OH)D e os parâmetros periodontais GI, PPD e CAL, mas não com o PI. As concentrações médias de 25(OH)D para cada nível de severidade da periodontite foram as seguintes: periodontite leve 21,70 ng/mL, periodontite moderada 20,18 ng/mL e periodontite severa 20,27 ng/mL. Os níveis de

25(OH)D foram globalmente baixos em pacientes com periodontite crônica, mesmo que haja uma ligeira queda com a gravidade da periodontite, não é significativo.

Ketharanathan et al. (2019) estudaram a relação entre os níveis séricos de 25(OH)D e a perda óssea alveolar em pacientes com periodontite de origem norueguesa e tamil vivendo na Noruega. Um total de 92 participantes foram recrutados, distribuídos em quatro grupos: pacientes noruegueses com periodontite, grupo controle norueguês saudável, pacientes tamis com periodontite e grupo controle tamil saudável. O nível ósseo marginal foi avaliado por radiografia, e os níveis de 25(OH)D foram medidos a partir de amostras de sangue. Os resultados mostraram que os níveis de 25(OH)D eram significativamente mais baixos nos pacientes noruegueses com periodontite em comparação com os controles noruegueses. No entanto, nenhuma diferença significativa foi observada entre os pacientes tamis e o grupo controle tamil. O estudo concluiu que um aumento de uma unidade no nível de 25(OH)D (1 nmol/L) reduzia em 4% os riscos de perda óssea radiográfica em todas as populações estudadas.

Costantini et al. (2020) avaliaram simultaneamente os mediadores inflamatórios e os níveis de vitamina D na saliva de pacientes com periodontite. Um total de 42 participantes foi incluído, divididos em dois grupos: 21 pacientes com periodontite e 21 indivíduos saudáveis. Os pacientes foram subdivididos de acordo com a gravidade da periodontite (estágios II, III, IV). Os níveis salivares de várias citocinas (IL-35, IL-17A, TGF β - *Transforming Growth Factor Beta*, MMP9 - *Matrix Metalloproteinase 9*) e de 25(OH)D3 foram medidos por meio de um ensaio ELISA. Parâmetros clínicos periodontais, como a PPD e o CAL, também foram avaliados. Os resultados demonstraram um aumento significativo nos níveis salivares de TGF β , IL-35, IL-17A e MMP9 em pacientes com periodontite em comparação com o grupo controle. O estudo provou que os níveis dessas citocinas estão positivamente correlacionados entre si. Essa correlação positiva sugere que essas citocinas atuam em conjunto para orquestrar uma resposta inflamatória coordenada na periodontite. Foi observada uma correlação negativa entre os níveis de 25(OH)D3 e os níveis de TGF β , IL-35 e IL-17A. Embora a correlação entre 25(OH)D3 e MMP9 também seja negativa, não foi significativa neste estudo. O estudo demonstrou um aumento dos níveis de TGF β e MMP9 com a gravidade da periodontite, sugerindo e apoiando, respectivamente, um possível papel na síntese de novos componentes da matriz extracelular, e seu papel pro-inflamatório na periodontite. IL-35 demonstrou estar aumentada nos estágios II e III da periodontite, seguido por uma diminuição no estágio

IV, confirmando um desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias em favor das primeiras. Por fim, IL-17A mostrou um aumento com a gravidade da doença, sugerindo um papel chave na exacerbação da resposta inflamatória e contribuindo para a destruição dos tecidos observada na periodontite.

Alzahrani et al. (2021) estudaram a associação entre a periodontite e o status de vitamina D. Conduziram um estudo de caso-controle, realizado com 123 adultos sauditas na região de Albaha, na Arábia Saudita. 60 participantes tinham periodontite moderada a grave, enquanto 63 participantes apresentavam boa saúde periodontal. Os níveis de 25(OH)D dos participantes foram avaliados por meio de amostras de sangue. O estado periodontal foi determinado através de exames periodontais completos, medindo o CAL e a PPD. Os resultados mostraram que os níveis médios de 25(OH)D eram significativamente mais baixos nos participantes com periodontite (25,03 ng/mL) em comparação com o grupo de controle (29,19 ng/mL). Além disso, os participantes com periodontite apresentavam com mais frequência níveis insuficientes ou deficientes de vitamina D em comparação com os controles. Os resultados mostraram que 54,2% dos pacientes com periodontite apresentavam níveis deficientes de vitamina D (<20 ng/ml), em comparação com 45,8% no grupo controle. Além disso, 56,9% dos pacientes com periodontite apresentavam níveis insuficientes (20-29,9 ng/ml), em comparação com 43,1% no grupo controle. Apenas 29,4% dos pacientes com periodontite apresentavam níveis suficientes de vitamina D (≥ 30 ng/ml), em comparação com 70,6% no grupo controle. O estudo também revelou que um aumento de 1 ng/ml nos níveis de 25(OH)D estava associado a uma redução de 3,6% no risco de periodontite.

2.5.2. Suplementação com vitamina D e controle do desenvolvimento da doença periodontal

Hiremath et al. (2013) avaliaram o efeito anti-inflamatório dependente da dose de vitamina D na gengivite. O estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Foi conduzido com 96 participantes, com idades compreendidas entre os 18 e os 64 anos, não fumadores ou com cessação tabágica superior a 5 anos. Apresentavam diferentes níveis de gengivite, divididos em quatro grupos, recebendo diferentes suplementações: Grupo A (2000 UI de vitamina D), Grupo B (1000 UI), Grupo C (500 UI) e Grupo D (placebo). Os participantes tomaram o suplemento diariamente por três meses. Os níveis de vitamina D e os scores de gengivite foram medidos no início da suplementação e após 1, 2 e 3 meses. Os níveis séricos de vitamina D foram medidos no

final do estudo para avaliar os efeitos. Os resultados mostraram que a suplementação com vitamina D teve um efeito anti-inflamatório significativo na gengivite. O Grupo A apresentou a maior redução dos scores de gengivite já no primeiro mês. No Grupo B foi observada melhoria no segundo mês, enquanto no Grupo C constataram-se efeitos positivos no terceiro mês. Nenhum efeito significativo foi observado no grupo placebo. Os níveis de vitamina D no soro aumentaram proporcionalmente à dose administrada.

Perić et al. (2020) avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D nos parâmetros periodontais após *Scaling and Root Planning* (SRP) no tratamento da periodontite em pacientes com deficiência de vitamina D, com níveis de 25(OH)D3 inferiores a 30 ng/mL. Foi um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, com um seguimento de 6 meses. Os participantes foram divididos em dois grupos: o grupo teste (SRP e suplementação de 25.000 UI de vitamina D3 por semana) e o grupo controle (SRP e placebo). Um total de 27 pacientes foi incluído no estudo. A suplementação de vitamina D3 resultou em um aumento significativo nos níveis séricos de 25(OH)D3 no grupo teste já no primeiro mês, o que foi mantido ao longo de todo o estudo. Ambos os grupos mostraram uma redução significativa nos parâmetros periodontais, como a PPD, o PI e o sangramento gengival, aos 3 e 6 meses. No entanto, a redução da PPD foi mais acentuada no grupo teste. Embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa, ela é clinicamente relevante.

Bashutski et al. (2011) avaliaram o impacto da vitamina D nos resultados da cirurgia periodontal. Quarenta indivíduos com periodontite severa foram divididos em grupos de acordo com seu status de vitamina D (suficiente ou insuficiente). A suficiência de vitamina D foi definida por um nível sérico de 25(OH)D superior ou igual a 20 ng/mL. Cada participante recebeu uma cirurgia periodontal. Em seguida, os participantes receberam Teriparatida (um agente anabólico) ou um placebo, administrado diariamente durante 6 semanas, além de uma suplementação de cálcio (1000 mg) e vitamina D (800 UI). Os níveis séricos de vitamina D foram medidos em vários momentos (no início, após 6 semanas e após 6 meses de pós-operatório), e os resultados clínicos e radiográficos foram avaliados durante um período de um ano. Os pacientes com níveis suficientes de vitamina D (≥ 20 ng/mL) no momento da cirurgia apresentaram melhoria significativa nos parâmetros periodontais CAL e PPD, em comparação com os pacientes insuficientes em vitamina D. Aos 12 meses, os pacientes suficientes em vitamina D apresentaram um ganho médio de CAL de 0,92 mm (contra 0,43 mm nos pacientes insuficientes em

vitamina D) e uma redução média de PPD de 1,83 mm (contra 0,43 mm nos pacientes insuficientes em vitamina D). Nos pacientes tratados com Teriparatida, as diferenças entre os grupos de vitamina D, suficientes e insuficientes, foram menos acentuadas após um ano, embora aqueles com níveis suficientes de vitamina D no início tenham mostrado uma melhor resolução dos defeitos infra-ósseos.

Perayil et al. (2015) avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D e cálcio na gestão da periodontite. O estudo incluiu 82 pacientes com idades entre 35 e 55 anos que possuíam pelo menos 20 dentes naturais e apresentavam periodontite moderada. Os participantes foram divididos em dois grupos: o grupo A, que recebeu suplementação oral diária de vitamina D (250 UI) e cálcio (500 mg), e o grupo B, que não recebeu nenhuma suplementação. Os parâmetros clínicos de saúde periodontal foram medidos no início do estudo e após três meses. Os parâmetros clínicos avaliados foram: GI, PPD, CAL, *Bone Density* (BD), *Oral Hygiene Index-Simplified* (OHI-S). Os resultados mostraram que ambos os grupos apresentaram melhorias significativas nos parâmetros periodontais e na BD após três meses. No entanto, o grupo A, que recebeu a suplementação de vitamina D e cálcio, mostrou melhorias mais significativas em comparação ao grupo B, especialmente em termos de GI, OHI-S e BD. Foi observada uma correlação negativa entre a BD e os índices GI e OHI-S no grupo A.

2.5.3. Periodontite e polimorfismos associados ao metabolismo da vitamina D

Para além da dose plasmática de vitamina D ativa, polimorfismos associados ao VDR ou a uma proteína transportadora podem ter um papel na suscetibilidade aumentada à periodontite (Nazemisalaman et al., 2019).

Segundo Cafiero et al. (2022), os polimorfismos do VDR já identificados podem assumir diferentes genótipos. Assim, o polimorfismo FokI pode se apresentar sobre as variantes C(F) e T(f), o BsmI sobre as variantes A(B) e G(b), o ApaI sobre as variantes A(A) e C(a) e o TaqI sobre as variantes T(T) e C(t) (as letras correspondem a diferentes alelos). Ji et al. (2016) avaliaram a associação entre a presença do polimorfismo TaqI do VDR e a periodontite numa população chinesa. O estudo não revelou nenhuma associação significativa. Mashhadiabbas et al. (2018) não encontraram qualquer associação global entre polimorfismos do gene VDR e risco de periodontite crónica, mas notaram uma associação significativa para o alelo B de BsmI entre caucasianos.

Cafiero et al. (2022) analisaram as variantes genéticas do gene VDR (ApaI rs7975232, BsmI rs1544410, FokI rs2228570 e TaqI rs731236) em 50 pacientes italianos com periodontite e 41 indivíduos saudáveis para examinar uma possível correlação com a susceptibilidade à doença e a presença de bactérias periodontopatogênicas. Os resultados mostram diferenças nos genótipos entre os pacientes com periodontite e os indivíduos do grupo de controle. Em particular, os genótipos FokI TT + CT (ff + Ff) foram mais frequentes em pacientes com alta carga bacteriana, excetuando *Fusobacterium nucleatum*, sugerindo uma associação com uma forma mais grave de periodontite. Além disso, os genótipos BsmI e TaqI apresentaram uma prevalência aumentada dos alelos G(b) e T(T) respectivamente nos pacientes com periodontite, o que poderia indicar uma maior susceptibilidade à doença.

A vitamina D circula no sangue ligada a um transportador proteico, VDBP, também denominada GC-globulina. Esta proteína participa no metabolismo e na formação da vitamina D, mas também ajuda a preservar a imunidade, permitindo a ativação de macrófagos e monócitos. O seu gene contém três alelos diferentes que, com dois polimorfismos mononucleicos (variação de um par de bases no genoma), podem fornecer seis fenótipos diferentes. A sua concentração no sangue tende a aumentar em pessoas com periodontite agressiva (Nazemisalman et al., 2019).

Nazemisalman et al. (2019) tiveram como objetivo estudar a associação entre os polimorfismos específicos dos genes da VDBP (rs7041 e rs4588) e do VDR (TaqI rs731236 e ApaI rs7975232) com a suscetibilidade e a gravidade da periodontite crônica. O estudo incluiu 69 pacientes iranianos diagnosticados com periodontite e 78 participantes saudáveis. O estudo não encontrou nenhuma associação significativa entre os polimorfismos dos genes da VDBP (rs7041 e rs4588) e do VDR (TaqI e ApaI) com a ocorrência de periodontite crônica. No entanto, foi observada uma associação significativa entre a gravidade da periodontite e os polimorfismos do VDR de ApaI e da VDBP (rs7041 e rs4588). Os resultados sugerem que esses polimorfismos podem estar relacionados à progressão da periodontite.

3. Discussão

Ao nível da fisiologia periodontal, vários estudos evidenciaram a importância da vitamina D na redução do risco ou gravidade da doença periodontal. A melhoria observada com a suplementação de vitamina D numa situação de gengivite (Hiremath et al. 2013) e a possível relação entre déficit 25(OH)D e inflamação gengival (Dietrich et al. 2005), são exemplos da importância de níveis adequados de calcidiol na redução do risco de doença periodontal. Conforme descrito na secção anterior, Millen et al. (2013), Jimenez et al. (2014), Alzahrani et al. (2021), Bhargava et al. (2019) e Ketharanathan et al. (2019) relacionam níveis séricos adequados de vitamina D com proteção periodontal, refletindo-se na melhoria dos índices periodontais. No entanto, neste último estudo foram analisadas duas etnias humanas (norueguesa e tâmil) tendo-se verificado discrepâncias entre as duas etnias. De facto, ao contrário da população norueguesa, na população tâmil não foi encontrada correlação entre o nível de vitamina D entre pacientes com periodontite e controlos, sugerindo que esta correlação pode depender das etnias humanas estudadas (Ketharanathan et al., 2019).

Vários mecanismos podem ser apontados como tendo relevância neste efeito protetor da vitamina D na doença periodontal. Como a inflamação é o ponto de partida do processo histopatológico da doença periodontal, será lógico assumir que efeitos anti-inflamatórios da vitamina D devem ter efeito positivo na doença periodontal. Menzel et al. (2019) demonstraram que as duas formas de vitamina D3, o calcidiol e o calcitriol, tendem a reduzir níveis de citocinas pró-inflamatórias ao nível periodontal, como a IL-1 α . Além disso, esse mesmo estudo demonstrou a capacidade das células epiteliais gengivais de converter o calcidiol em calcitriol, induzindo a produção de peptídeos antimicrobianos como LL-37. Finalmente, o calcitriol reduziu a abundância de *Porphyromonas gingivalis*, um patógeno chave envolvido na doença periodontal. Costantini et al. (2020), demonstrou uma correlação negativa entre os níveis de 25(OH)D e algumas citocinas, como TGF β , IL-35, IL-17A e a enzima MMP9, demonstrando o efeito da vitamina D na regulação da inflamação. Estes resultados confirmam os de Filippis et al. (2017), que demonstraram que o tratamento de células HGE e HPL infetadas por *Porphyromonas gingivalis* com vitamina D resultou numa redução na produção das citocinas estudadas (IL-8, IL-12, TNF- α), bem como na produção de peptídeos antimicrobianos, como o HBD-3.

Dado o grande número de pacientes com periodontite que apresentam deficiência em vitamina D e os benefícios da vitamina D na saúde periodontal, a questão da suplementação se impõe. Vários estudos investigaram essa possibilidade de intervenção.

Perić et al. (2020) estudaram os efeitos da suplementação de vitamina D3 durante um tratamento não cirúrgico (SRP) em pacientes deficientes, apresentando níveis inferiores a 30 ng/mL. O estudo indica primeiramente que os níveis séricos de 25(OH)D3 aumentaram significativamente. Além disso, os seguintes parâmetros periodontais, a PPD, o PI e o sangramento gengival, mostraram uma redução significativa no grupo suplementado, em relação ao grupo placebo. Bashutski et al. (2011) e Perayil et al. (2015) investigaram a suplementação de vitamina D e cálcio, respectivamente em relação aos resultados da cirurgia periodontal e ao manejo da periodontite. Ambos encontraram vantagens na suplementação de vitamina D, quer antes da cirurgia (Bashutski et al., 2011), quer durante tratamento (Perayil et al., 2015), para otimizar os resultados. No caso de cirurgia, a combinação de suplementação com vitamina D com um agente anabólico como a Teriparatida será uma possibilidade (Bashutski et al., 2011).

No entanto, alguns estudos não encontram relação entre níveis ou suplementação de vitamina D e todos os parâmetros periodontais. Por exemplo, Bhargava et al. (2019) não encontraram nenhuma associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e o PI.

Alguns pontos sobre a qualidade dos estudos incluídos neste revisão podem ser questionados. Em primeiro lugar, estes estudos foram conduzidos em populações específicas (mulheres em menopausa, profissionais de saúde, não fumadores, sem comorbidades, etc.), que não são representativas da população em geral. Vários incluem uma pequena amostra, sendo que 6 estudos apresentam uma amostra inferior a 100 participantes. Em segundo lugar, observa-se que não há separação entre os efeitos do cálcio e da vitamina D em dois estudos, o que impede a obtenção dos efeitos específicos da vitamina D. O estudo de Jimenez et al. (2014) não utilizou um exame clínico para avaliar, respectivamente, a extensão da doença periodontal e a perda dentária, incluindo apenas um questionário de autoavaliação distribuído aos pacientes. No entanto, como a amostra de pacientes deste estudo foi composta por profissionais de saúde, dos quais 50% eram médicos dentistas, tornou essa autoavaliação mais confiável do que se fossem pacientes não profissionais de saúde. O período de acompanhamento de 20 anos, bem como a análise de uma população homogênea, fortalece este estudo. Além disso, a ingestão de vitamina D não foi medida pelo nível sérico de calcidiol, mas por meio de um

modelo preditivo baseado em diferentes variáveis (como atividade física, ingestão de vitamina D a partir da alimentação, raça, etc.).

Apesar destas limitações, dado o grande número de estudos realizados sobre o tema que demonstram um benefício notável da vitamina D na luta contra a doença periodontal, é lamentável a ausência de menção à suplementação de vitamina D nas *guidelines* para o tratamento não cirúrgico e cirúrgico, bem como a falta de um protocolo de suplementação. De fato, Sanz et al. (2020) explicam as *guidelines* para o tratamento das periodontites de estágio I-III, que incluem instruções de higiene bucal, raspagem e alisamento radicular, terapias antimicrobianas adjuvantes e terapia cirúrgica, entre outros, mas não mencionam análises sanguíneas ou uma possível suplementação de vitamina D, se necessário.

A suplementação de vitamina D, além de ser uma solução extremamente benéfica, é fácil de usar devido à variedade de formas disponíveis. Conforme explica a *Haute Autorité de Santé* (2021), essa suplementação pode ser obtida por meio de solução oral em ampolas, cápsulas moles, solução oral em gotas ou até mesmo solução injetável intramuscular. Schlienger (2023) explica que a suplementação de vitamina D pode ser realizada com duas abordagens diferentes: ingestão de pequenas doses diárias de vitamina D, sem especificar as doses, ou administração episódica devido à meia-vida longa do 25(OH)D, com doses entre 50 000 e 200 000 UI. O autor explica que essa segunda opção é preferível, pois permite a manutenção de níveis séricos mais estáveis.

No entanto, a suplementação não é uma solução milagrosa. A genética, por meio de seus polimorfismos nos genes VDR e VDBP, influencia a relação entre a vitamina D e a doença periodontal. Dois estudos constataram que certos polimorfismos estão mais associados à periodontite e ao risco de desenvolvimento da doença. Assim, Cafiero et al. (2022) encontraram uma prevalência mais elevada dos alelos G(b) de BsmI e T(T) de TaqI em participantes italianos com periodontite, sugerindo um potencial papel na suscetibilidade à doença periodontal. Nazemisalman et al. (2019) encontraram uma associação significativa entre a gravidade da periodontite crônica e o polimorfismo ApaI, bem como com os dois polimorfismos de VDBP estudados em pacientes iranianos com periodontite.

Pode-se então supor que esses polimorfismos diminuem a eficácia do VDR e, consequentemente, da própria vitamina D. Esta hipótese é apoiada por Cafiero et al. (2022), que explicam que o alelo G(b) de BsmI influencia a estabilidade do mRNA (ácido ribonucleico mensageiro), o que altera a expressão das proteínas; o alelo T(t) de TaqI

reduz a estabilidade do RNA e está associado a baixos níveis de mRNA do VDR; o alelo C(F) de FokI leva à produção de uma proteína mais curta, mas com maior atividade biológica.

Apesar destes resultados, as associações encontradas não são comparáveis, pois se referem a diferentes grupos étnicos. É reconhecido que a genética tem efeitos variados em diferentes populações, e esses dados também são limitados pelo fato de que a amostra de pacientes estudados é pequena.

A abordagem da relação entre a vitamina D e a doença periodontal é, portanto, mais complexa do que parece, e não deve se restringir apenas a uma perspectiva odontológica. De fato, outros domínios, como a genética e outros fatores próprios de cada indivíduo, como etnia e localização geográfica, devem ser considerados.

4. Conclusão

A doença periodontal é uma condição complexa e multifatorial, influenciada por diversos fatores ambientais, comportamentais, genéticos e relacionados com o hospedeiro. A vitamina D desempenha um papel crucial em várias funções fisiológicas, incluindo a regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo, essenciais para a saúde óssea, bem como na modulação da resposta imunológica. Além disso, a vitamina D possui propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas, o que lhe permite reduzir a inflamação gengival e limitar a progressão das infecções periodontais. No entanto, a relação entre a vitamina D e a doença periodontal é mais complexa do que aparenta, sendo modulada por muitos outros fatores.

Estudos mostram que um baixo nível de vitamina D está mais associado à doença periodontal do que a um periodonto saudável, mas essa relação não é universal. De fato, os níveis de vitamina D variam de acordo com fatores próprios a cada indivíduo, como a origem étnica, a localização geográfica e, particularmente, as características genéticas. O domínio genético, incluindo os polimorfismos dos VDR e da VDBP, influencia significativamente essa relação, modificando a resposta à vitamina D e, conseqüentemente, a suscetibilidade à doença periodontal. Esses elementos devem ser considerados para uma compreensão completa da relação entre a vitamina D e a doença periodontal e para a elaboração de estratégias de tratamento eficazes.

Essas complexidades sugerem que o futuro do tratamento da doença periodontal pode residir em uma abordagem multidisciplinar, envolvendo não apenas médicos dentistas, mas também outros médicos, como médicos de família e geneticistas. Essa colaboração permitiria otimizar a suplementação de vitamina D, levando em conta as especificidades individuais, incluindo fatores genéticos, e evitando os riscos de intoxicação. Isso abriria caminho para tratamentos individualizados e personalizados, adaptados às necessidades específicas de cada paciente, em vez de se limitar a uma abordagem odontológica uniforme.

Referencias bibliográficas

- Alves, M., Bastos, M., Leitão, F., Marques, G., Ribeiro, G., & Carrilho, F. (2013). Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 8(1), 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2012.12.001>
- Alzahrani, A. A. H., Alharbi, R. A., Alzahrani, M. S. A., Sindi, M. A., Shamlan, G., Alzahrani, F. A., Albanghali, M. A., & Sindi, A. A. A. (2021). Association between periodontitis and vitamin D status: A case-control study. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(7), 4016–4021. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.006>
- Andrei, M., Dinischiotu, A., Didilescu, A. C., Ionita, D., & Demetrescu, I. (2018). Periodontal materials and cell biology for guided tissue and bone regeneration. *Annals of Anatomy*, 216, 164–169. Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.11.007>
- Bashutski, J. D., Eber, R. M., Kinney, J. S., Benavides, E., Maitra, S., Braun, T. M., Giannobile, W. V., & McCauley, L. K. (2011). The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *Journal of Dental Research*, 90(8), 1007–1012. <https://doi.org/10.1177/0022034511407771>
- Bhargava, A., Rastogi, P., Lal, N., Singhal, R., Khatoon, S., & Ali Mahdi, A. (2019). Relationship between vitamin D and chronic periodontitis. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 9(2), 177–179. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2018.07.001>
- Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry and Biology*, 21(3), 319–329. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
- Cafiero, C., Grippaudo, C., Dell'aquila, M., Cimmino, P., D'Addona, A., de Angelis, P., Ottaiano, M. P., Costagliola, D., Benincasa, G., Micera, A., Santacroce, L., & Palmirotta, R. (2022). Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and periodontal bacteria: A clinical pilot study. *Biomolecules*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/biom12060833>
- Cai, Z., Zhu, T., Liu, F., Zhuang, Z., & Zhao, L. (2021). Co-pathogens in periodontitis and inflammatory bowel disease. *Frontiers in Medicine*, 8. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.723719>
- Carvalho, J. T. G., Schneider, M., Cuppari, L., Grabulosa, C. C., Aoike, D. T., Redublo, B. M. Q., Batista, M. C., Cendoroglo, M., Moyses, R. M., & Dalboni, M. A. (2017). Cholecalciferol decreases inflammation and improves vitamin D regulatory enzymes in lymphocytes in the uremic environment: A randomized controlled pilot trial. *PLoS ONE*, 12(6), e0179540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179540>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S1), S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57–80. <https://doi.org/10.1111/prd.12002>

- Chang, S. W., & Lee, H. C. (2019). Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics and Neonatology*, *60*(3), 237–244. Elsevier (Singapore) Pte Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>
- Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, *12*(7), 1–28. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
- Clark, D., Radaic, A., & Kapila, Y. (2022). Cellular mechanisms of inflammaging and periodontal disease. *Frontiers in Dental Medicine*, *3*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2022.844865>
- Collison, L. W., Chaturvedi, V., Henderson, A. L., Giacomini, P. R., Guy, C., Bankoti, J., Finkelstein, D., Forbes, K., Workman, C. J., Brown, S. A., Rehg, J. E., Jones, M. L., Ni, H. T., Artis, D., Turk, M. J., & Vignali, D. A. A. (2010). IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nature Immunology*, *11*(12), 1093–1101. <https://doi.org/10.1038/ni.1952>
- Costantini, E., Sinjari, B., Piscopo, F., Porreca, A., Reale, M., Caputi, S., & Murmura, G. (2020). Evaluation of salivary cytokines and vitamin D levels in periodontopathic patients. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(8), 2669. <https://doi.org/10.3390/ijms21082669>
- de Araújo Nobre, M., & Maló, P. (2017). Prevalence of periodontitis, dental caries, and peri-implant pathology and their relation with systemic status and smoking habits: Results of an open-cohort study with 22009 patients in a private rehabilitation center. *Journal of Dentistry*, *67*, 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.07.013>
- de Filippis, A., Fiorentino, M., Guida, L., Annunziata, M., Nastri, L., & Rizzo, A. (2017). Vitamin D reduces the inflammatory response by *Porphyromonas gingivalis* infection by modulating human β -defensin-3 in human gingival epithelium and periodontal ligament cells. *International Immunopharmacology*, *47*, 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.03.021>
- Dietrich, T., Nunn, M., Dawson-Hughes, B., & Bischoff-Ferrari, H. A. (2005). Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Journal of Periodontology*, *76*(11), 2105–2111. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11.2105>
- Domokos, Z., Uhrin, E., Szabó, B., Czumbel, M. L., Dembrovszky, F., Kerémi, B., Varga, G., Hegyi, P., Hermann, P., & Németh, O. (2022). Patients with inflammatory bowel disease have a higher chance of developing periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, *9*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1020126>
- Fernández, M., de Co, A., Quintela, I., García, E., Diniz-Freitas, M., Limeres, J., Diz, P., Blanco, J., Carracedo, Á., & Cruz, R. (2021). Genetic susceptibility to periodontal disease in Down syndrome: A case-control study. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(12). <https://doi.org/10.3390/ijms22126274>
- Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2024). Periodontal Disease. In *StatPearls Publishing* (Ed.), *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, *15*(1), 30–44. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nri3785>

- Hasturk, H., & Kantarci, A. (2015). Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontology* 2000, 69(1), 255–273. <https://doi.org/10.1111/prd.12105>
- Haute Autorité de Santé. (2021). *Cholécalciférol (vitamine D3) UVEDOSE 50 000 UI, capsule molle*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19579_UVEDOSE%2050%20000UI_PIS_INS_AvisDef_CT19579.pdf
- Heller, D., Helmerhorst, E. J., & Oppenheim, F. G. (2017). Saliva and serum protein exchange at the tooth enamel surface. *Journal of Dental Research*, 96(4), 437–443. <https://doi.org/10.1177/0022034516680771>
- Hiremath, V. P., Rao, C. B., Naiak, V., & Prasad, K. V. (2013). Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: A dose response randomised controlled trial. *Indian Journal of Public Health*, 57(1), 29–32. <https://doi.org/10.4103/0019-557X.111365>
- Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of Periodontology*, 89, S28–S45. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0163>
- Holtfreter, B., Albandar, J. M., Dietrich, T., Dye, B. A., Eaton, K. A., Eke, P. I., Papapanou, P. N., & Kocher, T. (2015). Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(5), 407–412. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12392>
- Ibrahim, M., Abu Al Magd, M., Annabi, F. A., Assaad-Khalil, S., Ba-Essa, E. M., Fahdil, I., Karadeniz, S., Meriden, T., Misha’l, A. A., Pozzilli, P., Shera, S., Thomas, A., Bahijri, S., Tuomilehto, J., Yilmaz, T., & Umpierrez, G. E. (2015). Recommendations for management of diabetes during Ramadan: Update 2015. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 3(1), Article e000108. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000108>
- Jagelavičienė, E., Vaitkevičienė, I., Šilingaitė, D., Šinkūnaitė, E., & Daugėlaitė, G. (2018). The relationship between vitamin D and periodontal pathology. *Medicina (Lithuania)*, 54(3). <https://doi.org/10.3390/medicina54030045>
- Ji, X. W., Wang, Y., Cao, C., & Zhong, L. J. (2016). Assessment of the link between vitamin D receptor TaqI gene polymorphism and periodontitis: A meta-analysis in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research*, 15(4). <https://doi.org/10.4238/gmr.15048883>
- Jiang, N., Guo, W., Chen, M., Zheng, Y., Zhou, J., Kim, S. G., Embree, M. C., Song, K. S., Marao, H. F., & Mao, J. J. (2015). Periodontal ligament and alveolar bone in health and adaptation: Tooth movement. *Frontiers of Oral Biology*, 18, 1–8. <https://doi.org/10.1159/000351894>
- Jiang, Y., Zhou, X., Cheng, L., & Li, M. (2020). The impact of smoking on subgingival microflora: From periodontal health to disease. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00066>
- Jiao, Y., Darzi, Y., Tawaratsumida, K., Marchesan, J. T., Hasegawa, M., Moon, H., Chen, G. Y., Núñez, G., Giannobile, W. V., Raes, J., & Inohara, N. (2013). Induction of bone loss by pathobiont-mediated Nod1 signaling in the oral cavity. *Cell Host & Microbe*, 13(5), 595–601. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.04.001>

- Jiao, Y., Hasegawa, M., & Inohara, N. (2014). The role of oral pathobionts in dysbiosis during periodontitis development. *Journal of Dental Research*, 93(6), 539–546. <https://doi.org/10.1177/0022034514528212>
- Jimenez, M., Giovannucci, E., Krall Kaye, E., Joshipura, K. J., & Dietrich, T. (2014). Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis. *Public Health Nutrition*, 17(4), 844–852. <https://doi.org/10.1017/S1368980013000177>.
- Kamath, K. P., Mishra, S., & Anand, P. S. (2014). Smokeless tobacco use as a risk factor for periodontal disease. *Frontiers in Public Health*, 2(OCT). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00195>
- Kaplan, C. W., Ma, X., Paranjpe, A., Jewett, A., Lux, R., Kinder-Haake, S., & Shi, W. (2010). Fusobacterium nucleatum outer membrane proteins Fap2 and RadD induce cell death in human lymphocytes. *Infection and Immunity*, 78(11), 4773–4778. <https://doi.org/10.1128/IAI.00567-10>
- Ketharanathan, V., Torgersen, G. R., Petrovski, B. É., & Preus, H. R. (2019). Radiographic alveolar bone level and levels of serum 25-OH-vitamin D3 in ethnic Norwegian and Tamil periodontitis patients and their periodontally healthy controls. *BMC Oral Health*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0769-6>
- Khammissa, R. A. G., Ballyram, R., Jadwat, Y., Fourie, J., Lemmer, J., & Feller, L. (2018). Vitamin D deficiency as it relates to oral immunity and chronic periodontitis. *International Journal of Dentistry*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7315797>
- Könönen, E., Gursoy, M., & Gursoy, U. K. (2019). Periodontitis: A multifaceted disease of tooth-supporting tissues. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), 1135. <https://doi.org/10.3390/jcm8081135>
- Krawiec, M., & Dominiak, M. (2018). The role of vitamin D in the human body with a special emphasis on dental issues: Literature review. *Dental and Medical Problems*, 55(4), 419–424. <https://doi.org/10.17219/dmp/99051>
- Kriebel, K., Hieke, C., Müller-Hilke, B., Nakata, M., & Kreikemeyer, B. (2018). Oral biofilms from symbiotic to pathogenic interactions and associated disease - Connection of periodontitis and rheumatic arthritis by peptidylarginine deiminase. *Frontiers in Microbiology*, 9(JAN). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00053>
- Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: Dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16(12), 745–759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- Ling, M. R., Chapple, I. L. C., & Matthews, J. B. (2015). Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis. *Innate Immunity*, 21(7), 714–725. <https://doi.org/10.1177/1753425915589387>
- Martínez-García, M., & Hernández-Lemus, E. (2021). Periodontal inflammation and systemic diseases: An overview. *Frontiers in Physiology*, 12. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438>
- Mashhadiabbas, F., Neamatzadeh, H., Nasiri, R., Foroughi, E., Farahnak, S., Piroozmand, P., Mazaheri, M., & Zare-Shehneh, M. (2018). Association of vitamin D receptor BsmI, TaqI, FokI, and ApaI polymorphisms with susceptibility to chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis based on 38 case-control studies. *Dental Research Journal*, 15(3), 155-165.

- Mazurek-Mochol, M., Bonsmann, T., Mochol, M., Poniewierska-Baran, A., & Pawlik, A. (2024). The role of interleukin 6 in periodontitis and its complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25042146>
- Mehrota N., Singh S. (2024) Periodontitis. In StatPearls Publishing (Ed.), *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541126/>
- Menzel, L. P., Ruddick, W., Chowdhury, M. H., Brice, D. C., Clance, R., Porcelli, E., Ryan, L. K., Lee, J., Yilmaz, Ö., Kirkwood, K. L., McMahon, L., Tran, A., & Diamond, G. (2019). Activation of vitamin D in the gingival epithelium and its role in gingival inflammation and alveolar bone loss. *Journal of Periodontal Research*, 54(4), 444–452. <https://doi.org/10.1111/jre.12646>
- Millen, A. E., Hovey, K. M., LaMonte, M. J., Swanson, M., Andrews, C. A., Kluczynski, M. A., Genco, R. J., & Wactawski-Wende, J. (2013). Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women. *Journal of Periodontology*, 84(9), 1243–1256. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120445>
- Montenegro, K. R., Cruzat, V., Carlessi, R., & Newsholme, P. (2019). Mechanisms of vitamin D action in skeletal muscle. *Nutrition Research Reviews*, 32(2), 192–204. <https://doi.org/10.1017/S0954422419000064>
- Mortazavi, H., & Baharvand, M. (2016). Review of common conditions associated with periodontal ligament widening. *Imaging Science in Dentistry*, 46(4), 229–237. <https://doi.org/10.5624/isd.2016.46.4.229>
- Munns, C. F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B. L., Thacher, T. D., Ozono, K., Michigami, T., Tiosano, D., Zulf Mughal, M., Mäkitie, O., Ramos-Abad, L., Ward, L., Dimeglio, L. A., Atapattu, N., Cassinelli, H., Braegger, C., Pettifor, J. M., Seth, A., Idris, H. W., ... Högl, W. (2016). Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(2), 394–415. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2175>
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque–induced gingival conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S17–S27. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12937>
- National Institutes of Health. (2024, Junho 26). Vitamin D. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
- Nazemiasalman, B., Vahabi, S., Sabouri, E., Hosseinpour, S., & Doaju, S. (2019). Association of vitamin D binding protein and vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian patients with chronic periodontitis. *Odontology*, 107(1), 46–53. <https://doi.org/10.1007/s10266-018-0383-0>
- Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences (Qassim)*, 11(2), 72–80.
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 34(3), 235–249.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao,

- R. T., Kerschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, *89*(S1), S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Penoni, D. C., Torres, S. R., Farias, M. L. F., Fernandes, T. M., Luiz, R. R., & Leão, A. T. T. (2016). Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women. *Osteoporosis International*, *27*(5), 1887–1896. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3437-y>
- Perayil, J., Menon, K. S., Kurup, S., Thomas, A. E., Fenol, A., Vyloppillil, R., Bhaskar, A., & Megha, S. (2015). Influence of vitamin D & calcium supplementation in the management of periodontitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *9*(6), ZC35–ZC38. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12292.6091>
- Perić, M., Maiter, D., Cavalier, E., Lasserre, J. F., & Toma, S. (2020). The effects of 6-month vitamin D supplementation during the non-surgical treatment of periodontitis in vitamin-D-deficient patients: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Nutrients*, *12*(10), 2940. <https://doi.org/10.3390/nu12102940>.
- Rathee, M., & Jain, P. (2024). Gingivitis. In *StatPearls Publishing* (Ed.), *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557422/>
- Rebelos, E., Tentolouris, N., & Jude, E. (2023). The role of vitamin D in health and disease: A narrative review on the mechanisms linking vitamin D with disease and the effects of supplementation. *Drugs*, *83*(8), 665–685. Adis. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01875-8>
- Sanz, M., Herrera, D., Kerschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Beglundh, T., Sculean, A., Tonetti, M. S., Aass, A. M., Aimetti, M., Kuru, B. E., Belibasakis, G., Blanco, J., Bol-van den Hil, E., Bostanci, N., Bozic, D., Bouchard, P., Buduneli, N., Cairo, F., ... Wennström, J. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, *47*(S22), 4–60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>
- Saponaro, F., Saba, A., & Zucchi, R. (2020). An update on vitamin D metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(18), 1–19. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>
- Sassi, F., Tamone, C., & D’amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, *10*(11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
- Schlienger, J.-L. (2023, fevereiro 7). Le cas particulier de la vitamine D. *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/actualites/30030-le-cas-particulier-de-la-vitamine-d.html>
- Schmidlin, P. R., Dehghannejad, M., & Fakheran, O. (2021). Interleukin-35 pathobiology in periodontal disease: A systematic scoping review. *BMC Oral Health*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01515-1>
- Song, L., Dong, G., Guo, L., & Graves, D. T. (2018). The function of dendritic cells in modulating the host response. *Molecular Oral Microbiology*, *33*(1), 13–21. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/omi.12195>
- Stock, F., Hanisch, M., Lechner, S., Biskup, S., Bohring, A., Zschocke, J., & Kapferer-Seebacher, I. (2021). Prepubertal periodontitis in a patient with combined classical

- and periodontal Ehlers–Danlos syndrome. *Biomolecules*, *11*(2), 1–8. <https://doi.org/10.3390/biom11020149>
- Szymczak-Pajor, I., Drzewoski, J., & Śliwińska, A. (2020). The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(18), 1–34. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21186644>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, *89*(S1), S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Torabi, S., & Soni, A. (2024). Histology, periodontium. In *StatPearls Publishing* (Ed.), *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570604/>
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*, *89*(S1), S46–S73. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0576>
- van Groningen, L., Opdenoordt, S., van Sorge, A., Telting, D., Giesen, A., & de Boer, H. (2010). Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *European Journal of Endocrinology*, *162*(4), 805–811. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0932>
- Wang, T. J. (2016). Vitamin D and cardiovascular disease. *Annual Review of Medicine*, *67*, 261–272. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051214-025146>
- White, J. H. (2010). Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: Past, present and future. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *121*(1–2), 234–238. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.034>
- Wu, M., Chen, S. W., & Jiang, S. Y. (2015). Relationship between gingival inflammation and pregnancy. *Mediators of Inflammation*, *2015*, 623427. <https://doi.org/10.1155/2015/623427>
- Zhao, M., Xie, Y., Gao, W., Li, C., Ye, Q., & Li, Y. (2023). Diabetes mellitus promotes susceptibility to periodontitis—novel insight into the molecular mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*, *14*. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1192625>
- Zhu, J. G., Ochalek, J. T., Kaufmann, M., Jones, G., & DeLuca, H. F. (2013). CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(39), 15650–15655. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315006110>