



A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NA DOENÇA PERIODONTAL

The influence of vitamin D on periodontal disease

Didier Pelaez ¹, Liliane Dantas ², Ana Carolina Scheller ³

RESUMO

A Vitamina D, ou calcitriol (forma ativa) é um hormônio esteroide que tem como principal função a regulação da homeostase do fósforo, cálcio e também atua na formação e reabsorção óssea. Conhecida popularmente como vitamina D, pode se apresentar de duas formas, sendo D2 (ergocalciferol), cujas fontes são bem restritas e D3 (colicalciferol) forma ativa, que tem como molécula de origem o colesterol, sintetizados na pele através dos raios UVB e também advindos de algumas fontes naturais. Cerca de 30 a 50% da população apresentam níveis baixos de vitamina D no organismo, tal deficiência se observa não somente em pacientes com baixos níveis de densidade óssea, mas também em pacientes com doenças crônicas e inflamatórias, como é o caso da doença periodontal; que agride o periodonto, sendo este, a estrutura de suporte do elemento dentário. Este artigo é uma revisão de literatura que tem como objetivo a análise do papel da vitamina D na homeostase do cálcio no organismo e suas propriedades anti-inflamatórias correlacionadas com a patogênese da doença periodontal.

Palavras-chave: Vitamina D. Doença Periodontal. Calcitriol. Periodonto. Periodontite.

ABSTRACT

Vitamin D or calcitriol (active form), is a steroid hormone that has as its main function the regulation of phosphorus homeostasis, calcium and acts in bone formation and reabsorption. Popularly known as vitamin D, it can present itself in two forms, being D2 (ergocalciferol), whose sources are very restricted and D3 (colicalciferol) active form, whose origin molecule is cholesterol, synthesized in the skin through UVB rays and from some natural sources. About 30 to 50% of the population have low levels of vitamin D in the body, such deficiency is observed not only in patients with low levels of bone density, but also in patients with chronic and inflammatory diseases, such as periodontal disease; that attacks the periodontium, this being the support structure of the dental element. This article is a literature review that aims to analyze the role of vitamin D in calcium homeostasis in the body and its anti-inflammatory properties correlated with the pathogenesis of periodontal disease.

Keywords: Vitamin D. Periodontal Disease. Calcitriol. Periodontium. Periodontitis.

1 INTRODUÇÃO

Antes do século XX, não era possível descrever os mecanismos de diversas patologias tais como: raquitismo, beri-beri, escorbuto, cegueira noturna, dentre outras, pois as causas

¹ Aluno de graduação em Odontologia da Faculdade Cathedral de Ensino Superior em Boa Vista – Roraima – Brasil. E-mail. didierpelaezarenas@gmail.com

² Aluna de graduação em odontologia da Faculdade Cathedral de Ensino Superir em Boa Vista – Roraima – Brasil. E-mail. lilidantasr@hotmail.com

³ Cirurgiã dentista (CRO-939) especialista em Ortodontia (UNICSUL) e professora titular da Faculdade Cathedral de Ensino Superior.

eram ilusórias e limitadas para a época¹.

Com a descoberta da vitamina A (Retinol), por McCollum e Davis², em 1913, foi deliberado o início à era das substâncias alimentares acessórias que; culminaram na descoberta da vitamina D (Colecalciferol) e sua produção na pele, mediante à exposição solar, causada pela luz ultravioleta que; conseqüentemente abriram caminho para o estudo das doenças relacionadas às carências nutricionais.

No entanto, vários estudos mostraram que ambos compostos não tinham amina em suas moléculas, que originalmente foram correlacionadas em suas nomenclaturas, por exemplo: *vitamina e*; tais equívocos de denominações dos mesmos foram corrigidos, pois foi descoberto que ambos os compostos são álcoois, com ações hormonais, uma vez que eles são produzidos pelo corpo humano. A seguir, serão apresentados estudos que mostram a sua importância para a biologia e a medicina¹.

A vitamina D, ou calcitriol (forma ativa), é um hormônio esteroide, que atua eventos metabólicos e reguladores de mecanismos de defesa no corpo. Assim, uma das suas principais é regulação da homeostase fósforo, cálcio, na formação e reabsorção óssea, através da sua interação com as paratireoides, os rins e os intestinos⁴.

O hormônio esteroide, conhecido popularmente como vitamina D, pode-se apresentar em duas formas não ativas: A vitamina D₂ (ergocalciferol) de origem vegetal, cujas fontes são bem restritas na natureza, limitando-se a apenas alguns cereais e sob a forma de vitamina D₃ (colecalciferol), sendo o colesterol sua molécula de origem (7-dihidrocolesterol), sintetizado na pele através da exposição aos raios UVB. As fontes naturais de colesterol que encontramos são: no óleo de fígado de bacalhau, peixes gordos, salmão, fígado de frango, manteiga, ovos, produtos lácteos e gordura animal⁴⁻⁷. Tanto a vitamina D₂ como a D₃ passam pelo fígado para serem transformadas em sua forma ativa o 25(OH)D^{2,8}.

A vitamina D é fundamental para o funcionamento de diversos sistemas orgânicos do corpo humano. Com frequência na população, (cerca de 30 a 50%) são encontrados baixos níveis desta e; a deficiência da mesma está presente não somente em pacientes com baixos níveis de densidade óssea mineral (problemas de osteoporose e osteopenia), assim como também em paciente com doenças inflamatórias infecciosas e crônicas. Sua associação com a doença periodontal deve-se por seu papel no metabolismo ósseo e mineral, imunidade e diversos polimorfismos dos genes receptores de vitamina D⁹.

A doença periodontal tem como principal característica a inflamação crônica dos tecidos que tem função de suporte do elemento dentário, podendo ocasionar a perda dentária¹⁰. Assim sendo, como também acontece com outros tipos infecções, o início e progressão da

doença estão diretamente influenciados por fatores de risco sistêmicos, que podem prejudicar a resistência do hospedeiro mediante as bactérias patológicas. Dentre esses fatores temos principalmente o tabagismo, diabetes e uma variável genética chamada interleucina-1 polimorfismo (genotipo IL-1)¹¹, outro fator determinante e não menos importante é a microflora oral do indivíduo¹².

As doenças periodontais são consideradas uma das patologias com maior índice de prevalência no mundo e a atual predominância nos habitantes representa um problema de saúde público significativo, ocasionando grandes impactos no dia a dia das pessoas. Em torno de 10% da população apresenta maior vulnerabilidade a periodontite grave e uma porcentagem similar, de 10-15%, apresenta resistência. Além disso, a prevalência aumenta de forma alarmante na quarta década de vida para 70-85% no grupo de idades entre 60 e 65 anos¹³.

No Brasil, dados do último levantamento epidemiológico de saúde bucal realizado em 2010, mostraram que 99,2% dos idosos na faixa etária de 65 a 74 anos, tinham pelo menos um problema periodontal e neste mesmo grupo, constava que 90,5% não apresentavam nenhum elemento dentário com funcionalidade em pelo menos uma das arcadas dentais¹⁴.

Estudos têm avaliado de forma positiva a relação existente entre a vitamina D e a doença periodontal, em virtude dos efeitos sobre a prevenção, desenvolvimento e tratamento da mesma^{15,19}.

Este trabalho é uma revisão de literatura que tem como objetivo a análise do papel da vitamina D na homeostase do cálcio no organismo e suas propriedades anti-inflamatórias correlacionadas com a patogênese da doença periodontal.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Os primeiros indícios sobre patologias periodontais datam de antigas civilizações do centro América que foram afligidas, confirmados pelos achados da paleopatologia sobre acentuada perda óssea, caracterizando, uma doença periodontal de caráter destrutivo²⁰.

O periodonto é composto por estruturas que tem como principal função o recobrimento e apoio dos dentes, sendo estas divididas em duas partes: a gengiva, que possui a função de proteção tanto do elemento como os tecidos em volta e os responsáveis pela inserção: cemento, osso alveolar e ligamento periodontal²⁰, este último considerado o único ligamento que faz a junção de dois tecidos duros distintos no corpo humano, responsável pela união da raiz do elemento dentário ao osso alveolar²¹.

O acúmulo de biofilme dentário habitualmente pode gerar uma condição de caráter

inflamatória denominada gengivite²², que tem como característica clínica: vermelhidão, edema gengival e ausência de perda de inserção²³. A gengivite induzida por placa quando é diagnosticada e tratada pela remoção do biofilme, tem reversibilidade íntegra, caso não seja tratada, tem um caráter peculiar, já que é considerada predecessora da periodontite²⁴.

A periodontite por sua parte é uma doença do tipo inflamatória ocasionada pela placa bacteriana²⁵, que tem como principais características o tamanho aumentado do espaço periodontal, exsudação crevicular, sangramento na sondagem e considerável perda óssea da crista alveolar^{20, 26}. Apresenta patogênese do tipo multifatorial, na qual se tem uma complexa interação entre os agentes bacterianos e as respostas da flora bacteriana do hospedeiro, a doença pode ser agravada por fatores de risco como diabetes não controlada, tabagismo, deficiência de vitamina D e bolsas periodontais profundas que resultam em uma proliferação maior de bactérias periodontopáticas²⁶. A bactéria gram-negativa *P. Gingivalis* é a principal bactéria periodontopática e principal causadora de danos diretos aos tecidos²⁷, pois ao se apegar a uma célula epitelial sulcular gengival, a *P. Gingivalis* induz a remodelação do citoesqueleto de tubulina e actina, que depois de se multiplicar, espalha-se através de pontes de actina para o resto de células epiteliais vizinhas, induzindo finalmente apoptose das células infectadas^{27, 28, 29}. Assim, elas invadem as células do tecido conjuntivo e osteoblastos do osso alveolar, ocasionando apoptose dos osteoblastos infectados pela inibição da diferenciação destes, impedindo a renovação óssea^{30, 31}.

A periodontite crônica é uma patologia difusa da cavidade oral, originada pela placa bacteriana formada em volta dos dentes²⁵, associada a fatores de predisposição do hospedeiro que, quando não tratada, gera destruição progressiva dos tecidos periodontais, ocasionando perda dentária³². Em um subconjunto de indivíduos com dita patologia, pode existir risco aumentado de doenças cardiovasculares, complicações na gravidez e diabetes mellitus tipo I e II^{33, 34}.

Alguns estudos têm concluído que a doença periodontal afeta até 50% da população adulta^{35, 36}, e aproximadamente 10% desta população é altamente suscetível à periodontite grave³⁷.

De acordo com a última pesquisa realizada em Portugal, em 2015 pela Direção-geral de saúde (DGH), o prevaletimento de doenças periodontais na população foi de 10,8% para a faixa etária de 35 a 44 anos e de 15,3% para a faixa etária de 65 a 74 anos³⁸. Por outra parte nos Estados Unidos, dados recentes mostraram que se teve um aumento da prevalência entre os idosos, considerando-se assim as doenças periodontais como inevitáveis de atingirem grande parte da população, devido ao aumento da expectativa de vida e o aumento do risco

com a idade, tornando-as um problema crescente de saúde³⁹.

O tratamento padrão para a periodontite foca-se na diminuição da carga bacteriana dento-gengival através da remoção mecânica do biofilme, uso local ou sistêmico de agentes antibacterianos, ou pela regulação negativa da resposta imuno-inflamatória com medicamentos, com intuito de reduzir a inflamação ocasionada pelas bactérias e parar a progressão do dano do tecido periodontal²⁸.

Inicialmente a vitamina D era considerada uma vitamina e sua obtenção exclusivamente por meio dos alimentos, na década de 70 foi descoberto que era um hormônio e não uma vitamina, mas a sua terminologia já estava consolidada e assim permaneceu⁴⁰, portanto, a vitamina D é um hormônio que atua em vários processos fisiológicos. É sabido que existem receptores de vitamina D em todas as células do corpo animal, estas estabelecem aspectos da função neuromuscular, metabolismo do fósforo e do cálcio, imunidade e reconhecimento celular associado à patologia muscular e doenças autoimunes^{41, 42, 43}. Na sua forma ativa, o colecalciferol, funciona como um hormônio esteroide que atua nas respostas fisiológicas de mais de 36 tipos de células⁴⁴, além disso, seus receptores (RVD) formam estruturas que podem reprimir ou ativar de 3 a 4% de todo o genoma humano⁴⁵.

Obtida por meio a exposição UVB, a vitamina D tendo como antecessor o colesterol 7-dihidrocolesterol é sintetizada na pele e; as condições ambientais, hormonais, genéticas e nutricionais influenciam os níveis plasmáticos de vitamina D⁴⁶.

Uma variável que está relacionada na etapa inicial da síntese da vitamina D é a quantidade de melanina na pele do indivíduo. Estudos têm demonstrado menores concentrações de 25(OH)D em indivíduos negros, quando comparados aos caucasianos. Logo, muito embora as duas etnias possuam a mesma capacidade de síntese de 25(OH)D, os indivíduos com pele mais escura necessitam de maiores exposições ao sol para sintetizarem a vitamina D^{35, 47}.

A insuficiência/deficiência de vitamina D é considerada uma aparente epidemia no mundo, afetando a mais da metade da população e tem sido descrita em: idosos, adultos, jovens, crianças, gestantes e na pós-menopausa, além dos pacientes que tiveram fraturas osteoporóticas, nas quais a incidência de baixos níveis de vitamina D pode atingir até 100% no organismo⁴⁸.

Os níveis séricos das concentrações da vitamina D (25OHD) considerados atualmente podem ser expressos da forma seguinte: concentrações acima de 150 ng/mL são consideradas “tóxicas”, valores acima de 40 ng / ml são considerados desejáveis, media acima de 30 ng / mL é considerado normal; insuficiência é diagnosticada em resultados inferiores a 30 ng / mL,

deficiência é definida para valores abaixo de 20 ng / mL, um alto risco de osteomalácia e raquitismo são prevalentes em registros abaixo de 10 ng / mL^{42, 43, 49, 50, 51}.

Os valores das concentrações plasmáticas de vitamina D (25OHD) foram revisados recentemente à nível mundial e se teve como resultado que grande parte da população (88%) tem níveis abaixo de 30 ng/ml, 37% níveis inferiores a 20 ng/ml e outra parte considerável (7%) com valores abaixo de 10 ng/ml⁵².

A exposição à luz solar torna-se primordial para aumentar os níveis de vitamina D^{43, 53}, entretanto, se tem evidências disponíveis que indicam que a grande exposição aos raios UVB aumenta o risco de desenvolver câncer de pele^{54, 55}, por consequência, as pessoas evitam se expor a luz solar e utilizam protetores e roupas compridas ao ar livre⁵⁶. Além disso, a população idosa tem menos exposição à luz solar e apresentam menor capacidade de gerar metabólitos de vitamina D biologicamente ativos e assimilar vitamina D do intestino, como também a alta probabilidade que tem de estar padecendo doenças crônicas que requerem tratamento com diversos medicamentos, de modo que, tem um risco particularmente aumentado de deficiência de vitamina D⁵⁷, por conseguinte, sem uma adequada suplementação, torna-se difícil atingir níveis adequados de vitamina D para as atividades fisiológicas relacionadas⁴³.

A vitamina D tem características supressivas de tumor, anti-inflamatórias e antibacterianas, além disso, tem uma função importante de homeostase em múltiplos sistemas biológicos, incluindo os sistemas esquelético, neuromuscular, cardiovascular, imunológico e cutâneo^{57, 58}.

Em relação à resposta bacteriana, os receptores da vitamina D têm um papel fundamental na sinalização (1,25 OH 2D/VDR) em queratinócitos, monócitos e macrófagos ativado do periodonto, induzindo a produção de agentes antibacterianos como catelicina e β -defensina, gerando uma redução da carga bacteriana, de forma que, com adequada suplementação de vitamina D poderá aumentar significativamente a eficácia da resposta antimicrobiana contra bactérias periodontopáticas locais^{36, 60}, como também, os sinalizadores (1,25 OH 2D/VDR) podem desregular as vias de cicloxigenases 2 (cox-2) e as prostaglandinas (responsáveis pela sensibilidade, febre, vasodilatação, dor, inibição da segregação plaquetária, entre outros.) e inibir a produção de metaloproteinase da matriz (processos fisiopatológicos da cavidade bucal), obtendo assim, uma redução da resposta inflamatória induzida por bactérias da doença periodontal^{27, 59, 60}.

A função da vitamina D no controle da homeostase do fosfato de cálcio e no equilíbrio da renovação óssea é bem reputada, os níveis de vitamina D durante o crescimento e na fase

adultas são significativos em relação à saúde esquelética, a deficiência durante o desenvolvimento pode levar ao raquitismo⁶¹, bem como, baixos níveis aumentam a produção de osteoblastos diminuindo assim a densidade óssea e está associada a incremento do risco de fraturas⁶², entretanto, estudos encontraram ligações positivas entre níveis de vitamina D e a densidade óssea, assim como na suplementação e um risco reduzido de fraturas⁶³.

3 MATERIAIS E MÉTODO

O presente trabalho foi realizado através de uma revisão de literatura, sobre a etiologia da doença periodontal e a influência da vitamina D na sua prevenção e tratamento. A busca foi realizada nos sites SciELO, PubMed e Wiley, tendo como critério de inclusão; artigos que continham no título algumas das palavras-chaves escolhidas e trataram o assunto em questão, a importância da vitamina D e suas associações e relevâncias clínicas na prevalência da doença periodontal, nos idiomas inglês, espanhol e português, no período de 2005 até 2020. Foram escolhidos 127 artigos, dos quais, 76 se enquadraram com nosso critério de inclusão e foram utilizados nesta pesquisa, além de capítulos de livros e informações de sites da internet.

4 DISCUSSÃO

A saúde periodontal é considerada como o resultado de práticas de higiene bucal que determina a necessária remoção mecânica da placa bacteriana. A literatura estabelece que a doença periodontal é do tipo multifatorial e tem associação com várias condições sistêmicas de saúde⁶⁴.

Ao longo da pesquisa realizada, foram encontradas diversas evidências que confirmam a associação da doença periodontal e a vitamina D, devido à sua importante função na homeostase do cálcio, suas propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias, como observados no trabalho de Muir⁵⁷, bem como, as propriedades citadas no trabalho de Grant e Boucher³⁵, onde concluíram que a vitamina D pode afetar a doença periodontal através do seu papel na manutenção da densidade mineral óssea, bem como, seu efeito imunomodulador através da estimulação de polipeptídeos antimicrobianos, como catelicidinas e defensinas. Também observaram que o efeito protetor da vitamina D contra a doença periodontal é enfraquecido no estado de hipovitaminose D.

O nível sérico de 25(OH)D atualmente é o melhor indicador do conteúdo de vitamina D no corpo, já que representa a vitamina obtida através dos alimentos e da exposição aos raios UVB, também a vitamina D convertida a partir dos depósitos adiposos no fígado⁶⁵. Menores exposições à luz solar e dietas cada vez mais pobres em colesterol e ricas em carboidratos,

têm contribuído com a alta incidência de deficiência de vitamina D na população a nível mundial⁵². Vale ressaltar que; altos níveis séricos de açúcares disponíveis aumentam as condições inflamatórias do organismo, resultando no efeito antagônico da produção de hormônios, como por exemplo, o colecalciferol (Vitamina D). Uma alternativa prática para superar dito crescente problema de saúde é que os órgãos legislativos e autoridades sanitárias programem a suplementação de vitamina D nas quantidades necessárias, nos alimentos, por exemplo. Provavelmente os valores variem entre cada país e às necessidades específicas de cada sociedade⁶⁶, por outra parte, que as campanhas para evitar exposições ao sol como fator para reduzir riscos de câncer de pele e melanoma sejam acompanhadas por recomendações para obter vitamina D através de exposições por curtos intervalos de tempo, caso não seja possível uma exposição regular, o uso de suplementação em concentrações adequadas, torna-se a maneira mais eficiente de manter os níveis de níveis séricos ideais de vitamina D

A suplementação de vitamina D junto com cálcio ou apenas de vitamina D, pode contribuir para manter a saúde periodontal, além de participar no aumento da densidade mineral dos maxilares, também pode impedir a reabsorção óssea alveolar inflamatória^{67, 68, 69}, além disso, a periodontite crônica é caracterizada pela perda óssea provocada por uma reação entre a placa bacteriana e a imunidade do hospedeiro, em consequência, a vitamina D pode diminuir o aumento e evolução da doença periodontal^{68, 70, 71, 72}. Também foi constatado, que existe um risco menor de perda dentária em indivíduos com uma concentração plasmática maior de vitamina D quando comparado com indivíduos com concentrações plasmáticas menores⁷³.

Estudos observacionais transversais^{33, 74, 75, 76} indicam que os baixos níveis de vitamina D podem estar associados ao risco maior de periodontite crônica, como também, resultados de estudos longitudinais, evidenciam que a deficiência de vitamina D é um mal preditivo de destruição progressiva do tecido em pacientes com periodontite crônica³⁶, além disso, pacientes com níveis de vitamina D adequados, obtiveram maior sucesso no tratamento cirúrgico para periodontite que os que possuem deficiência⁷⁷ e a suplementação da vitamina D, demonstrou retardo no progresso da doença periodontal em pacientes idosos⁵⁸.

Uma das funções da vitamina D que podem contribuir na prevenção das doenças periodontais e não abordada na nossa pesquisa devido à quantidade de informação que se tem na literatura até o momento; é o papel significativo que a vitamina D desempenha na manutenção da via de sinalização da insulina, já que uma das suas funções é aumentar a expressão do receptor de insulina³. A deficiência de vitamina D favorece assim o início da resistência à insulina já que acontece uma queda no receptor de insulina, gera também um

aumento na concentração de Ca^{2+} , fator que também pode contribuir para a resistência à insulina, pela diminuição da atividade do transportador de glicose-4 (GLUT4)^{78,79,80}, observados em casos de obesidade onde se tem um subsequente declínio nas células β que resultam em diabetes^{81,82}, em consequência, vale ressaltar que a periodontite é a sexta complicação mais comum da diabetes⁸³.

5 CONCLUSÃO

A atribuição que a vitamina D tem sobre o tratamento e controle nas doenças periodontais, demonstrou-se efetiva e de caráter essencial, já que, participa da resposta imune específica, suprimindo grande parte do efeito destrutivo que caracteriza esta patologia, além do seu papel na função na homeostase do cálcio, ajuda a manter a densidade do maxilar, e suas diversas funções em vários sistemas do corpo, por conseguinte, conclui-se que, é de suma importância que o cirurgião dentista compreenda a necessidade da correta interpretação de exames laboratoriais, consiga avaliar e entender os níveis séricos de vitamina D, para assim conseguir realizar um diagnóstico diferencial do paciente, obtendo melhores resultados no tratamento das doenças periodontais e na sua prevenção.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeLuca H. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. BoneKEY Reports. 2014; 3; Article number: 479.
2. McCollum EV, Davis M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. J Biol Chem. 1913; 25: 167-175.
3. Holick MF. Vitamina D como um tratamento tão simples pode reverter doenças tão importantes. Fundamento; 2012.
4. Phillips KM, Horst RL, Koszewski NJ, Simon RR. Vitamin D4 in mushrooms. PLoS ONE. 2012; 7.
5. Keegan RJ, Lu Z, Bogusz JM, Williams JE, Holick MF. Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. Dermatoendocrinology. 2013; 5: 165–176.
6. Urbain P, Valverde J, Jakobsen J. Impact on vitamin D2, vitamin D4 and agaritine in *Agaricus bisporus* mushrooms after artificial and natural solar UV light exposure. Plant Food Hum. Nutr. 2016; 71: 314–321.
7. Taofiq O, Fernandes A, Barros L, Barreiro MF, Ferreira ICFR. UV-irradiated mushrooms as a source of vitamin D2: A review. Trends Food Sci. Technol. 2017; 70: 82–94.
8. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol. 2014; 21(3): 319-29.

9. Nithya A, Chandrasekaran SC, Narpat SR. Vitamin D and periodontal health: Current concepts. *J Indian Soc Periodontol.* 2013; 17(3): 302-308.
10. Kuula H, Salo T, Pirila E, Tuomainen AM, Jauhiainen M, Uitto V, et al. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. *Infect Immun.* 2009; 77(2): 850-859.
11. Ng SK, Leung WK. A community study on the relationship between stress, coping, affective dispositions and periodontal attachment loss. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2006; 34: 252-66.
12. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(2): 72-80.
13. König J, Holtfreter B, Kocher T. Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services--position paper 1. *Eur J Dent Educ.* 2010; 14(Suppl 1): 4-24
14. Ministério da saúde. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal. [Publicação na web]; 2012 acesso em 30 de janeiro de 2020. Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_nacional_saude_bucal.pdf
15. Gutner M, Chaushu S, Balter D, Bachrach G. Saliva enables the antimicrobial activity of LL-37 in the presence of proteases of *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun.* 2009; 77: 5558-5563.
16. Garcia M, Hildebolt C, Miley D, et al. One-year Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2011; 82: 25-32.
17. White JH. Vitamin D Signaling, Infectious Diseases and Regulation of Innate Immunity. *Infect Immun.* 2008; 76: 3837-3843.
18. Cochran DL. Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2008; 79(Suppl.8): 1569-1576.
19. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM et al. IFN gamma and TNF-independent vitamin D-inducible human suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37. *J Immunol.* 2007; 178: 7190-7198.
20. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza F. Carranza's clinical periodontology. 12^a ed. Elsevier health sciences; 2011.
21. Eley BM, Soory M, Manson JD. Periodontia. 6^a ed. Saunders-Elsevier. 2012
22. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol.* 2018; 89(S); S28-S43.
23. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.* 2018; 89(Suppl 1): S17-S27.
24. Ramseier CA, Ånerud, Dulac M, et al. Natural history of peri-odontitis: disease progression and tooth loss over 40 years. *J Clin Periodontol.* 2017; 44: 1182-1191.

25. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013;15(7).
26. Khammissa RA, Feller L, Meyerov R, Lemmer J. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: bacterial infection. *SADJ*. 2012; 67(2): 70-74.
27. Tang X, Pan Y, Zhao Y. Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis*. *Archives of Oral Biology*. 2013; 58(4): 397-407.
28. Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013: 1-7.
29. Lane J. Investigation into toll like receptor mechanisms of action, in relation to *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. *The Plymouth Student Scientist*. 2013; 6(2): 355-367.
30. Zhang W, Swearingen EB, Ju J, Rigney T, Tribble GD. *Porphyromonas gingivalis* invades osteoblasts and inhibits bone formation. *Microbes and Infection*. 2010; 12(11): 838-845.
31. Zhang P, Wu Y, Jiang Z, Jiang L, Fang B. Osteogenic response of mesenchymal stem cells to continuous mechanical strain is dependent on ERK1/2-Runx2 signaling. *Int J of Molecular Medicine*. 2012; 29(6): 1083-1089.
32. Kassab P, Colombier M, Kaminski M, Lelong N, Sixou M, Nabet C. Impact of periodontitis definition in epidemiological research. Results from the EPIPAP study in postpartum women. *Eur J Oral Sci*. 2011; 119: 156-162.
33. Bastos J, Ferreira de Andrade L, Ferreira P, Barroso E, Daibert P, Barreto P, et al. Níveis séricos de vitamina D e periodontite crônica em pacientes com doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2013; 35(1): 20-26.
34. Kucharz EJ. The forgotten discovery of the oral infection role in the development of systemic disorders. *Eur J Intern Med*. 2011; 22(3).
35. Grant WB, Boucher BJ. Are Hill's criteria for causality satisfied for vitamin D and periodontal disease?. *Dermato-Endocrinology*. 2010; 2(1): 30-36.
36. Schulze-Spate U, Turner R, Wang Y, Chao R, Schulze P, Phipps K, et al. Relationship of bone metabolism biomarkers and periodontal disease: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100(6): 2425-2433.
37. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014; 93(11):1045–53.
38. Machado V, Botelho J, Albernaz J, Proença L, Alves R, Cavacas M, et al. The Prevalence of Periodontal Diseases in Portugal and Correspondent Digital National Awareness: Analysis of Data from Global Burden of Disease, Directorate-General of Health and Google Trends for the Period 2004-2017. *Rev Portuguesa de estomatologia e cirurgia maxilo-facial*. 2020. 61:

39. Bostanci N, Belibasakis G. Periodontal Pathogenesis: Definitions and Historical Perspectives. *Pathogenesis of Periodontal Diseases*. 2018: 6-12.
40. Hospital Círio Libanês [página na internet]. Hospital Círio Libanês - A importância da vitamina D [acesso em 15 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/imprensa/noticias/Paginas/A-import%C3%A2ncia-da-vitamina-D.aspx>
41. Vásquez-Awad D, Guzmán R. Osteoporosis: enfoque clínico y tratamiento. 1ª Ed. Bogotá: Kimpres; 2012.
42. Vásquez-Awad D. Vitamina D y su importancia en la Salud Humana. *Medicina*. 2013; 35 (3): 214-226.
43. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(7): 1911-1930.
44. Zuluaga N, Alfaro J, González V, Jiménez K, Campuzano G. Vitamina D: Nuevos Paradigmas. *Medicina y laboratorio*. 2011; 17(5): 211-246.
45. Pike J, Meyer M, Benkusky N, Lee S, John H, Carlson A, et al. Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. *Vitam Horm*. 2016; 100: 21-44.
46. Castro L, O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011; 55(8)
47. Cashman K. Vitamin D: dietary requirements and food fortification as a means of helping achieve adequate vitamin D status. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015; 148: 19-26.
48. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Ver*. 2012; 33: 456-92.
49. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, Nuti R, Reginster JY, Rizzoli R, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine*. 2015; 50 (1): 12-26.
50. Rosero O. Vitamina D y Salud ósea en la mujer postmenopáusicas. Revisión. *Revista ACE*. 2015; 2 (1): 14-9.
51. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 144: 138-45.
52. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2013; 9: 1-23.

53. Martineau A, Cates C, Urashima M, Jensen M, Griffiths A, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 9 (9).
54. Sgardi F, Carmo E, Rosa L. Radiação ultravioleta e carcinogênese. *Revista de Ciências Médicas*. 2012; 16(4): 245-250.
55. Melo M, Ribeiro C. Novas Considerações sobre a Fotoproteção no Brasil: Revisão de Literatura. *Revista Ciências em Saúde*. 2015; 5 (3).
56. Gontijo L, Bustamante P, Souza R. A fotoproteção como ferramenta de saúde pública no Brasil. *Revista Eletrônica Parlatorium*. 2016; 4: 4-12.
57. Muir S, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011. 59 (12): 2291-2300.
58. Rosen C, Adams J, Bikle D, Black D, Demay M, Manson J, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 2012; 33 (3): 456-492.
59. Amano Y, Komiyama K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *Journal of Oral Science*. 2009; 51 (1): 11-20.
60. Zhan Y, Samietz S, Holtfreter B, Hannemann A, Meisel P, Nauck M, et al. Prospective study of serum 25-hydroxy vitamin D and tooth loss. *Journal of Dental Research*. 2014; 93 (7): 639-644.
61. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: Old lessons and current challenges. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2018; 31: 247-260.
62. D'Amelio P, Cristofaro MA, De Vivo E, Ravazzoli M, Grosso E, Di Bella S, et al. Platelet vitamin D receptor is reduced in osteoporotic patients. *Panminerva Med*. 2012; 54: 225-231.
63. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012; 367(1):40-9.
64. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: Review of the evidence. *J Clin Periodontol*. 2013; 40: S8-S19.
65. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73-8.
66. Holick MF, Vitamin D update 2015: what we need to know about its health benefits and potential for toxicity?. *Standardy Medyczne Pediatria*. 2012; 12 (5): 759-765.
67. Miley D, Garcia M, Hildebolt C, Shannon W, Couture R, Spearie C, et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2009; 80 (9): 1433-1439.

68. Garcia M, Hidebolt C, Miley D, Dixon D, Couture R, Spearie C, et al. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2011; 82 (1): 25-32.
69. Alshouibi E, Kaye E, Cabral H, Leone C, Garcia R. Vitamin D and periodontal health in older men. *Journal of Dental Research*. 2013; 92 (8): 689-693.
70. Millen AE, Hovey KM, LaMonte MJ, Swanson M, Andrews CA, Kluczynski MA, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2013; 84(9):1243-56.
71. Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, Leone CW, Garcia RI. Vitamin D and periodontal health in older men. *J Dent Res*. 2013; 92(8): 689-93.
72. Millen AE, Andrews CA, Lamonte MJ, Hovey KM, Swanson M, Genco RJ, et al. Vitamin D status and 5-year changes in periodontal disease measures among postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study. *J Periodontol*. 2014; 85(10):1321-32.
73. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*. 2016; 96 (1): 365-408.
74. Boggess K, Espinola J, Moss K, Beck J, Offenbacher S, Camargo C. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *Journal of Periodontology*. 2011; 82 (2): 195-200.
75. Dietrich T, Garcia R. Associations between periodontal disease and systemic disease: evaluating the strength of the evidence. *Journal of Periodontology*. 2005; 76 (11): 2175-2184.
76. Millen A, Hovey K, Lamonte M, Swanson M, Andrews C, Kluczynski M, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women. *Journal of Periodontology*. 2013; 84 (9): 1243-1256.
77. Bashutski J, Eber R, Kinney J, Benavides E, Maitra S, Brauin T, et al. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *Journal of Dental Research*. 2011; 90 (8): 1007-1012.
78. Gurav AN. Periodontitis and insulin resistance: Casual or causal relationship?. *Diabetes Metab J*. 2012; 36: 404-11.
79. Lim SG, Han K, Kim HA, Pyo SW, Cho YS, Kim KS, et al. Association between insulin resistance and periodontitis in Korean adults. *J Clin Periodontol*. 2014; 41: 121-30.
80. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with Type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med*. 2011; 50: 1569-74.
81. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Salomone E, Pontecorvi A, et al. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes?. *Ann. Nutr. Metab*. 2012; 61: 337-348.

82. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, de Jongh R, van Ballegooijen AJ, Grübler M, et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2013; 13: 261-270.
83. Tandon V, Tangade P, Lingeha R, Tirth A, Pal S, Yadav V. Glycemic Control and Periodontal Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study. *Journal of Indian Association of Public Health Dentistry.* 2015; 13 (3): 297-301.

Recebido em: 16/06/2020

Aceito em: 12/08/2020

Publicado em: 01/09/2020

Pelaez D, Dantas L, Scheller AC. A influência da vitamina D na doença periodontal.