



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O IMPACTO DA VITAMINA D NA DOENÇA PERIODONTAL

Trabalho submetido por:
Beatrice Anne Marie Margailan
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTARIA

O IMPACTO DA VITAMINA D NA DOENÇA PERIODONTAL

Trabalho submetido por:
Beatrice Anne Marie Margailan
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Vitor José Glaziou Tavares

junho de 2019

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Professor Vitor José Glaziou Tavares, pela sua disponibilidade, pelo apoio, a bondade e a paciência na elaboração deste trabalho final. Muito obrigada por toda a orientação.

Ao júri, gostaria de deixar o meu eterno agradecimento pela sua disponibilidade. Queira aceitar a expressão do meu profundo respeito.

À Professora Doutora Ana Azul e ao Professor Doutor Paulo Maurício por todo o apoio dado, por ter ajudado todos os Franceses na sua integração na faculdade e por ter acompanhado todo o nosso percurso.

A todos os docentes que com o seu profissionalismo, o seu ensino e sua paciência permitem a constante formação de novos profissionais.

A todas as pessoas que trabalham no estabelecimento e na residência universitária por me permitirem ter passado estes extraordinários anos em Lisboa.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais pelo seu apoio constante e por me dar a chance de estudar nesta escola. Mas também quero agradecer à minha irmã que é o meu modelo, e aos meus avós que têm um grande lugar no meu coração.

Ao Mahiedine pelo seu apoio e pelo amor durante estes anos.

À minha colega de quarto, Marushka, pela sua ajuda diária.

Ao Marc-Antoine pela sua ajuda na clínica.

Aos meus amigos/as.

A todos, um sincero obrigada.

Dedicatória

Eu dedico esta tese à minha família que sempre esteve lá para mim em bons e maus momentos. Os meus pais sempre incentivaram-me a dar o melhor de mim. Deram-me a força para acreditar em mim e para sempre ir além dos meus limites. São um exemplo perfeito e agradeço-lhes por me inculcar valores fortes que me acompanham na vida. Eles permitiram a realização do meu sonho, dando-me a oportunidade de me inscrever nesta universidade. Ficarei eternamente grata.

Dedico esta tese também à minha irmã, Marianne, que é a minha maior fonte de inspiração e o meu modelo. Obrigada por ser uma irmã maravilhosa.

Por fim, dedico esta tese aos meus avós, que sempre terão um lugar imenso no meu coração.

Resumo

A doença periodontal tem uma grande prevalência na população mundial. É uma doença multifatorial que afeta todos os componentes do periodonto: a gengiva, o osso alveolar, o ligamento periodontal e o cimento radicular. A sua maior complicação é a perda dentária.

A vitamina D faz parte da família dos esteroides e é essencial para a saúde do homem. Está presente na dieta e é activada pela exposição da pele ao sol. Encontra-se em duas formas: vitamina D2 e D3. A dose diária recomendada para ser saudável é entre 25 a 138 nmol/dia.

A deficiência de vitamina D afeta a população mundial e alguns grupos são ainda mais sensíveis principalmente idosos, mulheres grávidas, pessoas com obesidade ou doenças como osteoporose e doença renal crónica.

A vitamina D tem várias funções das quais uma das mais importantes é a ação no metabolismo do cálcio. Ainda é essencial na preservação do periodonto, uma vez que tem um efeito anti-inflamatório, permitindo a redução da inflamação, um efeito antibacteriano que combate as bactérias presentes no local da infeção e actua também no turnover ósseo.

Palavras-chave: Vitamina D, Doença periodontal, Hipovitaminose, Periodonto

Abstract

Periodontal disease has a high prevalence in the world population. It is a multifactorial disease that affects all components of the periodontium: gingiva, alveolar bone, periodontal ligament and root cementum. Its greatest complication is tooth loss.

Vitamin D, is part of the steroids family and is essential for man's health. It is present in diet and is activated by sun exposure of the skin. It is in two forms: vitamin D2 and D3. The recommended daily dose for being healthy is between 25 to 138 nmol/day.

Vitamin D deficiency affects the world population and some groups are even more sensitive especially elderly, pregnant women, people with obesity or diseases such as osteoporosis and chronic kidney disease.

Vitamin D has several functions of which one of the most important is the action on calcium metabolism. It is still essential in preserving the periodontium, as it has an anti-inflammatory effect, allowing the reduction of inflammation, an antibacterial effect that fights the bacteria present in the site of infection and also acts in the bone turnover.

Keywords: Vitamin D, Periodontal Disease, Hypovitaminosis, Periodontium

Résumé

La maladie parodontale a une importante prévalence dans la population mondiale. C'est une maladie multifactorielle qui affecte tous les composants du parodonte: la gencive, l'os alvéolaire, le ligament parodontal et le cément radiculaire. Sa plus grave complication est la perte des dents.

La vitamine D fait partie de la famille des stéroïdes et est essentielle pour la santé de l'Homme. Elle est présente dans l'alimentation et est activée par l'exposition solaire sur la peau. On la retrouve sous deux formes: la vitamine D2 et D3. La dose recommandée par jour pour être en bonne santé est entre 25 à 138 nmol/jour.

La carence en vitamine D touche la population mondiale et certains groupes y sont plus sensibles comme les personnes âgées, les femmes enceintes, les personnes obèses, ou atteintes de maladies comme l'ostéoporose et la maladie rénale chronique.

La vitamine D a des nombreuses fonctions dont l'une des plus importantes est l'action sur le métabolisme du calcium. Elle est aussi essentielle pour la préservation du parodonte puisqu'elle a un effet anti-inflammatoire, permettant la réduction de l'inflammation, un effet anti-bactérien qui combat les bactéries présentes dans le lieu de l'infection et agit également sur le turnover osseux.

Mots-clés: Vitamine D, Maladie parodontale, Hypovitaminose, Parodonte

Índice Geral

<u>Resumo</u>	1
<u>Abstract</u>	3
<u>Résumé</u>	5
<u>Índice Geral</u>	7
<u>Índice de Figuras</u>	9
<u>Índice de Tabelas</u>	11
<u>Índice de Siglas</u>	13
<u>1. Introdução</u>	15
<u>2. As doenças periodontais</u>	17
2.1. O periodonto.....	17
2.1.1. A gengiva.....	17
2.1.2. O ligamento periodontal.....	18
2.1.3. O cimento.....	18
2.1.4. O osso alveolar.....	18
2.2. A doença periodontal.....	19
2.3. Gengivite, Periodontite e os fatores de risco.....	20
2.4. Alterações histopatológicas.....	25
<u>3. A vitamina D</u>	28
3.1. O que é uma vitamina? Mais particularmente a vitamina D.....	28
3.2. A sua formação, a sua origem.....	28
3.3. As diferentes formas, as diferentes ingestões.....	31
3.4. Os diferentes papéis no organismo.....	33
<u>4. A insuficiência de vitamina D (hipovitaminose)</u>	37
4.1. A hipovitaminose.....	37
4.2. Os fatores de risco.....	38
4.3. As consequências.....	39
4.4. Casos das pessoas mais vulneráveis com hipovitaminose.....	41
4.4.1. Idosos.....	42
4.4.2. Mulheres: osteoporose.....	44
4.4.3. Gravidez.....	47
4.4.4. Doença renal crónica.....	49
4.4.5. Obesidade.....	50

<u>5. A ação específica da vitamina D no periodonto</u>	51
5.1. Ação no metabolismo ósseo.....	51
5.2. Ação na imunidade.....	53
5.3. Associação entre o polimorfismo do receptor da vitamina D e a doença periodontal.....	56
5.4. Ação na cavidade oral.....	59
5.5. Possíveis tratamentos e prevenções.....	64
<u>6. Conclusão</u>	71
<u>Bibliografia</u>	73

Índice das Figuras

Figura 1: Os componentes do periodonto.....	17
Figura 2: Status radiográficos de uma Periodontite.....	23
Figura 3: Os 4 estadios da evolução da Gengivite.....	27
Figura 4: O ciclo de produção interno da vitamina D.....	29
Figura 5: As duas formas da vitamina D.....	31
Figura 6: Os diferentes papéis da vitamina D.....	36
Figura 7: A relação entre a periodontite e a osteoporose.....	46
Figura 8: A reabsorção óssea alveolar nos ratos com hipovitaminose.....	60
Figura 9: O aumento dos osteoclastos nos ratos com hipovitaminose.....	60
Figura 10: O aparecimento dos osteoclastos nos ratos com hipovitaminose.....	61
Figura 11: A inflamação da gengiva nos ratos com hipovitaminose.....	61
Figura 12: As principais ações da vitamina D no periodonto.....	64

Índice das Tabelas

Tabela 1: A nova classificação das doenças periodontais.....	20
Tabela 2: A nova classificação da Gengivite.....	21
Tabela 3: A classificação dos estádios da periodontite.....	24
Tabela 4: A classificação dos graus da periodontite.....	25
Tabela 5: As factores de riscos associados a hipovitaminose.....	42
Tabela 6: Os fármacos disponíveis no mercado português.....	66

Índice das Siglas

- 25(OH)D: Forma inactiva de vitamina D
- 1,25(OH)₂D: Forma activa de vitamina D
- PTH: Hormona da paratireoide
- NHANES III: The Third National Health and Nutrition Examination Survey

1. Introdução

As doenças periodontais têm uma grande prevalência na população mundial. São doenças infecciosas multifatoriais que podem ocorrer em qualquer idade, com ou sem doenças sistêmicas. Dependem de fatores genéticos e susceptibilidades ambientais, fatores sociais, fatores pessoais como também do próprio dente. Pode ser transmitido dentro de uma família pela genética e através de gerações. (Nazemisalman, Vahabi, Sabouri, Hosseinpour e Doaju, 2019). Um grande número de pacientes apresenta sintomas desta doença tais como 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. Isso terá um impacto na sua qualidade de vida e pode ter complicações. (Khammissa et al., 2018)

Existem muitos fatores intraorais que causam esta doença periodontal como placa bacteriana e doenças orais. Fatores conhecidos como a má higiene oral, a presença de um grande número de bactérias como *Lactobacillus* e *Streptococcus*, maus hábitos de vida como tabaco e álcool, presença de doenças sistêmicas como diabetes, gravidez, fatores genéticos e imunodeficiência podem também causar esta doença periodontal. (Seymour, Trombelli e Bergkundh, 2015). Existem ainda fatores de risco como a falta de vitaminas e especialmente a vitamina D que tem um papel essencial na saúde do periodonto.

As vitaminas são essenciais na vida do ser humano. A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, tem um papel fosfocalcico no metabolismo ósseo e tem efeitos anti-inflamatórios, anti-bacterianos, anti-tumorais e protetores cardiovasculares. (Khammissa et al., 2018). Encontra-se no organismo, na dieta e é sintetizada na pele pela acção dos raios de sol . A sua activação é feita ao nível da pele, no fígado e nos rins. (Galvão et al., 2013) O conhecimento da fisiologia da vitamina D aumentou consideravelmente nos últimos anos, com a deteção de seu receptor (VDR) na maioria dos tecidos do organismo.

Hoje em dia, a alimentação está muito alterada, especialmente entre os jovens com alimentação deficiente e nos idosos com perda de apetite. A deficiência da vitamina D tem uma alta prevalência no mundo idêntica as doenças periodontais. Pode ter muitas consequências, em termos de metabolismo ósseo, mas também a nível sistémico, pois a deficiência pode ser responsável por diversas doenças como diabetes mellitus, alguns tipos de cancro, as doenças cardiovasculares, deficiência de cognição, depressão, complicações gestacionais, autoimunidade e alergia. (Galvão et al., 2013). O défice da vitamina D pode causar também o aparecimento de doenças periodontais porque existe uma dependência desta vitamina. De facto, a ação anti-inflamatória, a ação antibacteriana e a ação na formação do tecido ósseo da vitamina D permitem combater o aparecimento das doenças periodontais. (Perayil et al., 2015). A prevenção deve ser implementada desde a idade mas jovem para minimizar os efeitos da falta dessas vitaminas.

O objectivo deste trabalho é destacar a importância da vitamina D para nosso organismo, especificamente o papel no periodonto e na doença periodontal.

2. As doenças periodontais

2.1. O periodonto

O periodonto (peri = à volta, odonto = dente) inclui a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento radicular e o osso alveolar. Ele desempenha um papel de ligação entre o dente e o tecido ósseo biológico e funcional. Sofre muitas alterações fisiológicas durante a vida. Na fase embrionária é formado ao mesmo tempo que os dentes. A Figura 1 representa os diferentes componentes do periodonto. (Lindhe, Karring, Araújo, 2015)

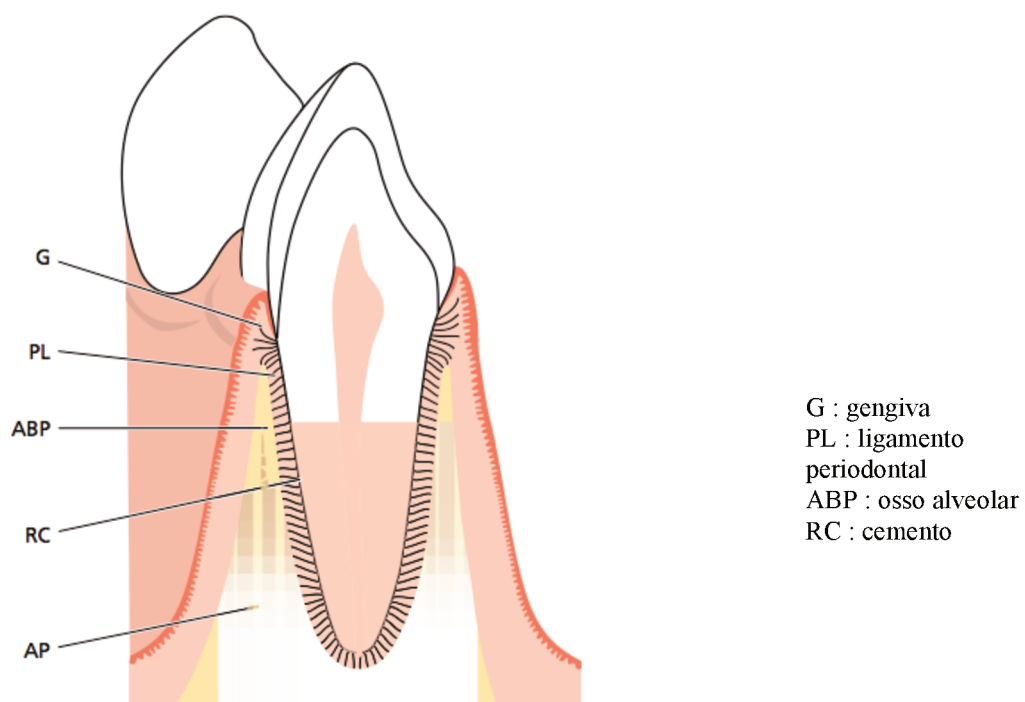


Figura 1: Os componentes do periodonto. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Anatomy of Periodontal Tissues* (Lindhe et al., 2015)

2.1.1. A gengiva

A gengiva faz parte dos tecidos da cavidade oral. Existem três tipos diferentes: a mastigatória (a gengiva, o palato duro), a especializada (o dorso da língua) e a própria mucosa. A gengiva é composta de tecido epitelial e tecido conjuntivo (colagénio). É dividida em duas partes diferentes: uma **livre** ao nível do colo dos dentes (1-3mm) criando um sulco entre o dente e a gengiva, medido com uma sonda periodontal e uma

aderente que cobre o osso alveolar. É de cor rosa coral com um contorno festonado. É separada da mucosa, de cor vermelha, pela linha mucogengival. A gengiva também inclui o espaço biológico que vai do fundo do sulco até ao bordo da crista alveolar. Inclui a soma dos tecidos epiteliais e conjuntivos da gengiva. (Lindhe et al., 2015)

2.1.2. O ligamento periodontal

O ligamento periodontal é ricamente vascularizado. Está entre as raízes e o osso alveolar. É contínuo com a lâmina da gengiva. A sua largura é de cerca de 0,25 mm. A sua função é reduzir forças mastigatórias e estabilizar os dentes. As fibras do ligamento vêm tanto do cemento (fibras de Sharpey) quanto do osso alveolar. Eles também têm fibras elásticas e vários tipos de células: fibroblastos, osteoclastos, osteoblastos, cementoblastos e fibras nervosas. (Lindhe et al., 2015)

2.1.3. O cemento

O cemento é um tecido muito mineralizado e envolve as raízes dos dentes. Não é vascularizado e não tem inervação. Não sofre alterações no curso da vida. É altamente mineralizado pela presença de um grande número de cristais de hidroxiapatite e contém fibras de colagénio. Existem quatro formas diferentes: o cemento fibroso acelular, o cemento com fibras extrínsecas acelulares (permite a fixação dos dentes), o cemento celular estratificado mista e as fibras intrínsecas celulares do cemento. (Lindhe et al., 2015)

2.1.4. O osso alveolar

O osso alveolar faz parte tanto da maxila quanto da mandíbula. O desenvolvimento do osso é realizado durante o período embrionário em paralelo com o dos dentes. Este osso tem como ação a fixação dos dentes e a distribuição das forças mastigatórias. Tem espessuras diferentes porque é mais fino ao nível da mandíbula e mais espesso ao nível do palato. É constituído com osso esponjoso com trabéculas ósseas e osso compacto. Este osso ainda está em remodelação e é modificado para atender às diferentes modificações funcionais dos dentes. (Lindhe et al., 2015)

2.2. A doença periodontal

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. Esta inflamação pode causar reabsorção óssea, perda de dentes e riscos sistêmicos. Bactérias específicas da cavidade oral como *Porphyromonas gingivalis*, são fatores de risco. (Menzel et al., 2019)

Começa com uma inflamação da gengiva, em particular pela presença de placa bacteriana. 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)

Existem vários métodos para avaliar uma doença periodontal. As medições são feitas utilizando uma sonda periodontal para avaliar o índice gengival, o índice de placa, a mobilidade dos dentes, a recessão gengival, o grau de inflamação, a profundidade da sondagem. A doença periodontal também é avaliada pelo status radiográfico para analisar o nível ósseo. (Mariotti e Hefti, 2014)

No trabalho de Bogossian et al., em 2018, resumem-se, na Tabela 1, a mais recente classificação realizada sobre as várias formas de doenças periodontais. Foi criada pela Academia Americana de Periodontologia e pela Federação Europeia de Periodontologia. Compreende três grupos principais:

- **Saúde Periodontal, Condições e Doenças Gengivais**, subdividido em três grupos.
- **Periodontite**, subdividido em Doenças Periodontais Necrosante; Periodontite; Periodontite como Manifestação de Doenças Sistêmicas.
- **Outras Condições que Afetam o Periodonto**, subdividido em cinco grupos.

Tabela 1: A nova classificação das doenças periodontais. Nova classificação das periodontites adaptado do relatório de consenso do 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. (Boghossian et al., 2018)

Doenças e condições periodontais										
Saúde periodontal, Doenças e condições gengivais			Periodontite			Outras condições que afetam o periodonto				
Saúde periodontal e saúde gengival	Gengivite : Induzida por biofilme dentário	Doenças gengivais : Não induzidas por biofilme dentário	Doenças periodontais necrosantes	Periodontite	Periodontite como manifestação de doença sistêmica	Doenças ou condições sistêmicas que afetam o tecido periodontal suporte	Abscessos periodontais e lesões endo-periodontais	Deformidades e condições mucogengivais	Forças oclusais traumáticas	Fatores relativos a dente e prótese

A doença periodontal não se limita apenas ao periodonto. Seu processo inflamatório começa na gengiva, depois vai para o osso, mas pode também entrar no sangue e disseminar suas bactérias. Depois, pode ocorrer doenças sistêmicas, como doenças cardiovasculares, artrite reumatóide e cânceros, como o cancro do esôfago, o carcinoma oral e o cancro do pâncreas e cólon. (Hoare, Soto, Rojas-Celis, Bravo, 2019)

2.3. Gengivite, Periodontite e seus fatores de risco

A gengivite é uma inflamação das gengivas. Está presente em todo o mundo, mas é mais prevalente em algumas partes do mundo onde a população tem uma fraca higiene oral. É caracterizada por uma inflamação com vermelhidão, hemorragia, edema e exsudação. Seu principal fator de risco é a placa bacteriana. (Hiremath, Bhasker Rao, Naik e Prasad, 2013)

Vários fatores de risco existem para o aparecimento da gengivite. A presença de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedia* em grandes quantidades na cavidade oral é o principal fator de risco. Além disso, foram descritos fatores predisponentes na genética do hospedeiro que impedem a remoção da placa dentária, como variações anatômicas dos dentes; ou então consumo excessivo de açúcar, alterações fisiológicas (hormonas, puberdade, gravidez, contraceptivos...), diabetes e tabaco. (Seymour et al., 2015)

No artigo de Caton et al., em 2018, mostram a nova classificação, feita em 2017, onde a gengivite pode estar associada a um estado de saúde ao contrário da periodontite. É possível ser em saúde gengival com um periodonto reduzido ou sem redução do periodonto. Também, a gengivite é classificada em duas categorias (Tabela 2):

- **A gengivite dependente do biofilme dentário:** associada só a um biofilme dentário; ou mediada por fatores de risco locais ou sistêmicos; ou induzida por medicamentos (com um aumento gengival).
- **A gengivite não dependente do biofilme dental:** Genética / distúrbios do desenvolvimento; Infecções específicas; Condições imunes e inflamatórias; Processo reativo; Neoplasias; Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas; Lesões Traumáticas, Pigmentação gengival.

Tabela 2: A nova classificação da Gengivite. *A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and keys changes from the 1999 classification* (Caton et al., 2019)

Saúde Periodontal, Condições/Doenças Gengivais

1. Saúde Periodontal e Saúde Gengival

Lang & Bartold 2018

- a. Saúde clinical gengival com periodonto saudável
- b. Saúde clinical gengival com periodonto reduzido
 - i. Paciente com periodontite estável
 - ii. Paciente sem periodontite

2. Gengivite – induzida por biofilme dentário

Murakami et al. 2018

- a. Associada só a um biofilme dentário
- b. Mediada por fatores de risco locais ou sistêmicos
- c. Induzida por medicamentos com um aumento gengival

3. Gengivite – não induzida por biofilme dentário

Holmstrup et al. 2018

- a. Genética/Distúrbios do desenvolvimento
- b. Infecções específicas
- c. Condições imunes e inflamatórias
- d. Processo reativo
- e. Neoplasias
- f. Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas
- g. Lesões Traumáticas
- h. Pigmentação

“A periodontite crónica (antiga classificação), é uma infeção subgingival, predominantemente causada por bactérias *Gram-negativas* e caracterizada por períodos de exacerbação e remissão”. (Do Amaral Bastos et al., 2012)

A periodontite tem prevalência no mundo entre 10 a 15%. Existem várias formas de periodontite. É uma doença multifatorial e seu principal fator de risco é a acumulação de placa bacteriana como resultado de má higiene oral. Pode destruir grandes quantidades de periodonto. Pode ser transmitido dentro de uma família pela genética e através de gerações. Depende também de fatores genéticos e susceptibilidades ambientais, fatores sociais, fatores pessoais como também do próprio dente. A periodontite pode estar associada à doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crónica, gravidez, cancro de cabeça e pescoço. (Nazemisalman et al., 2019)

Os fatores de risco para doença periodontal são múltiplos. Na maioria das vezes as bactérias são os principais fatores de risco, sendo capazes de colonizar e infectar os tecidos periodontais. As bactérias vêm de bolsas periodontais localizadas no sulco periodontal, mas também vêm de habitats da orofaringe, como mucosas, saliva, língua e amígdalas. (Perayil et al., 2015)

Muitos fatores de risco são possíveis, mas os mais importantes são a idade, a predisposição genética, a nutrição e a higiene inadequadas, bem como o estado de saúde. O tabaco também é um fator de risco significativo que pode agravar a doença. (Skoczek-Rubińska, Bajerska, Menclewicz, 2018) Para complementar estes fatores de risco, os autores utilizaram o estudo de Yang, Xiao, Zhang, Deepal, Zhanga em 2017, que também revelaram a falta de educação e o estatuto socioeconómico.

“Algumas condições e alguns comportamentos sistémicos, como o diabetes mal controlado, a obesidade, o tabagismo e o uso abusivo de álcool, entre outros, podem modificar as características da doença periodontal. A ingestão alimentar inadequada de cálcio e vitamina D também pode representar um fator de risco modificável para a doença”. (Penoni, Leão, Fernandes e Torres; 2016)

No artigo de Papapanou et al., em 2018, foram descritas as características de uma pessoa com periodontite :

- “A perda de inserção interdental é detectável, ≥ 2 dentes não adjacentes, ou
- A perda de inserção vestibular ou lingual/palatina ≥ 3 mm com bolsa de profundidade ≥ 3 mm é detectável em ≥ 2 dentes,

A perda de inserção observado não pode ser atribuído a causas não relacionadas à periodontite tais como: retração gengival de origem traumática, cáries que se estendem para a área cervical do dente, a presença de perda de inserção no aspecto distal de um segundo molar e associado com mau posicionamento ou extração de um terceiro molar, uma lesão endodôntica drenando através do periodonto marginal e a ocorrência de uma fratura radicular vertical.” Um exemplo de periodontite é visível na Figura 2.

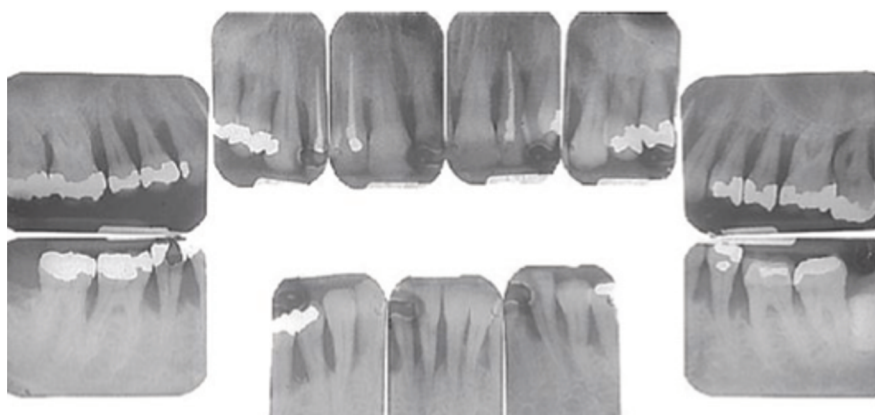


Figura 2: Status radiográficos de uma Periodontite. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Aggressive Periodontitis.* (Lindhe et al., 2015)

Da mesma forma, neste trabalho de Papapanou et al., em 2018, foi apresentada a periodontite em 3 formas diferentes :

- **Doenças Periodontais Necrosante** : Gengivite Necrosante, Periodontite Necrosante, Estomatite Necrosante
- **Periodontite classificada como manifestações de doenças sistêmicas**
- **Periodontite** : com estádios I, II, III e IV caracterizando a gravidade da doença (Tabela 3) e graus A, B e C (lenta, moderada, rápida) caracterizando o risco de progressão da doença (Tabela 4).

Tabela 3: A classificação dos estádios da periodontite. *Nova classificação das periodontites adaptado do relatório de consenso do 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions.* (Boghossian et al., 2018)

Estádios da periodontite		Estádio I	Estádio II	Estádio III	Estádio IV
Gravidade	CAL interproximal	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥5 mm	≥5mm
	Perda óssea RX	1/3 coronal (<15%)	1/3 coronal (15-30%)	Até ½ ou até 1/3 apical da raiz	Até ½ ou até 1/3 apical da raiz
	Perda dentária	Sem perda dentária devido a periodontite		≤4 dentes perdidos devido à periodontite	≥5 dentes perdidos devido à periodontite
Complexidade	Local	Máxima PS ≤4 mm Perda óssea predominantemente horizontal	Máxima PS ≤5mm Perda óssea predominantemente horizontal	<u>Em adição ao estágio II de complexidade :</u> PS ≥6mm Perda óssea vertical ≥3mm Defeitos de furca (II ou III) Defeitos de crista moderados	<u>Em adição ao estágio III de complexidade :</u> Necessidade de reabilitação complexa por : -Disfunção mastigatória -Trauma oclusal 2º (mobilidade ≥2) -Defeitos de crista severos -Colapso de mordida, má posição dentária, migração patológica -<20 dentes remanescentes
Extensão e distribuição	Adicionar ao estágio como descritor	Para cada estádios, descrever a extensão como localizada (<30% dos dentes envolvidos) generalizada, ou padrão molar/incisivo			

Tabela 4: A classificação dos graus da periodontite. *Nova classificação das periodontites adaptado do relatório de consenso do 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions.* (Boghossian et al., 2018)

Grau de periodontite			Grau A : Taxa de progressão baixa	Grau B : Taxa de progressão moderada	Grau C : Taxa de progressão rápida
Crítérios primários	Evidência direta de progressão	Informação longitudinal (perda óssea rx ou CAL)	Evidência de nenhuma perda em 5 anos	<2mm em 5 anos	≥2mm em 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% perda óssea/idade	<0,25	0,25 a 1,0	>1,0
		Fenótipo do caso	Depósitos densos de biofilme com níveis baixos de destruição	Destruição proporcional com os depósitos de biofilme	Destruição excede o que seria expectável e/ os depósitos de biofilme /Padrões clínicos específicos sugestivos de períodos de rápida progressão e/ ou doença de início precoce
Modificadores de Grau	Fatores de risco	Hábitos Tabágicos	Não fumador	<10 cigarros/dia	>10 cigarros/dia
		Diabetes	Normoglicémico/ sem diagnóstico de diabetes	HbA1c<7% em diabéticos	HbA1≥7% em diabéticos

2.4. Alterações histopatológicas

O principal fator de risco da doença periodontal é a placa bacteriana criada pela acumulação de bactérias. Sua progressão é feita por um desequilíbrio entre a relação dessas bactérias e as defesas do hospedeiro que não são mais capazes de lutar contra elas. (Skoczek-Rubińska et al., 2018)

Nas mudanças geradas pela presença de periodontite, é possível notar hemorragia, aumento na profundidade da sondagem ao nível do sulco, exsudação de líquido, perda de osso ao nível da crista e aumento do pH. Há também um desequilíbrio nos nichos das bactérias. Há um aumento de bactérias *Gram-negativas*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* e *Treponema denticolo*. Estas bactérias contêm lipopolissacarídeos que ativam a expressão de TLR2 e TLR4 (receptores *Toll-like* capazes de reconhecer as bactérias) ativando os fatores de transcrição NF- κ B, AP-1 e STAT-3, que aumentam a secreção de mediadores inflamatórios (citoquinas, prostaglandinas, quimosinas, ...). (Khammissa et al., 2018)

Existem 4 estádios da evolução da gengivite (Figura 3): A primeira é a fase **inicial** que aparece 2 a 4 dias após a acumulação bacteriana. Acompanha-se da formação de edema, aumento do fluido crevicular, aumento da quantidade de neutrófilos polimorfonucleares (PMN), perda de tecido conjuntivo e entrada de bactérias. A segunda é a fase **precoce** que aparece 4 a 7 dias após a acumulação de placa. É caracterizada por um aumento significativo de linfócitos e macrófagos. Observe-se um aumento no líquido crevicular com um exsudado inflamatório e desequilíbrios vasculares, uma vez que há um aumento da permeabilidade ao nível dos vasos sanguíneos. A permeabilidade também é visível nos epitélios juncional e sulcular onde as bactérias podem infiltrar-se. A terceira etapa é a **lesão estabelecida**. É caracterizada por uma dominância de plasmócitos e linfócitos (especialmente linfócitos B) nos tecidos conjuntivos periodontais que destroem estes tecidos e criam uma bolsa periodontal. Uma entrada de bactérias nesta bolsa provoca a produção de citoquinas inflamatórias (IL-1, TNF- α e PGE2). A última etapa é **lesão avançada**. Tem as mesmas características do que a lesão estabelecida. Também tem uma perda de inserção que pode ser vista clinicamente e histologicamente. A matriz extracelular é destruída por a produção de metaloproteinases da matriz (MMP) pelas prostaglandinas 2. (Seymour et al., 2015)

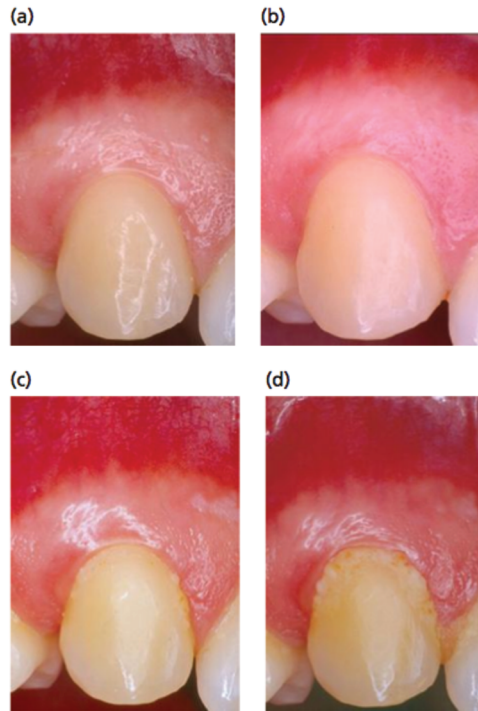


Figura 3: Os 4 estádios da evolução da Gengivite. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Pathogenesis of Gingivitis.* (Lindhe et al., 2015)

A periodontite é caracterizada pela acumulação de um grande número de células B estimuladas pela presença de bactérias. Anticorpos específicos para as bactérias *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* estão presentes no fluido crevicular. Há também uma produção de citocinas IL-1 e IL-10 capazes de destruir tecidos. (Seymour et al., 2015)

Yang et al., em 2017, no seu estudo, discutiram sobre o fato de que a doença periodontal tem uma ampla gama de manifestações clínicas que podem ter um impacto negativo na mastigação. A ingestão de nutrientes será alterada e problemas sistêmicos podem aparecer. Além disso, muitas doenças sistêmicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, infecções respiratórias e o tabaco são frequentemente associadas à doença periodontal. Esta relação pode ter um impacto negativo na saúde.

3. Vitamina D

3.1. O que é uma vitamina ? Mais particularmente a vitamina D

As vitaminas são essenciais para os seres humanos. Devem ser encontradas no ambiente externo porque o homem é incapaz de realizar a síntese total. São lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K) ou hidrossolúveis (vitaminas B e C). (Aron et al., 1968)

A vitamina D faz parte da grande família das vitaminas. A sua grande particularidade que a diferencia dos outros é que ela também é uma hormona. (Alves et al., 2013)

A vitamina D é um heterolípídeo e é considerada como um nutriente essencial para os seres humanos. É um secosteróide que faz parte da família dos esteroides. Esta vitamina é conhecida por ter benefícios no organismo. Pode ser usada para prevenir muitas doenças e é comumente usada para prevenir a mortalidade dos idosos. (Alejandro, Lorenzo-Pouso, Pérez-Sayans, Garcia, Carballo, 2018)

“A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que vem da dieta ou da produção endógena da pele quando é exposta à luz solar.” (Holick, 2007).

“A vitamina D é uma hormona esteroide, cuja principal função é regular o metabolismo ósseo.” (Galvão, Fonseca Galvão, Reis, Batista, Casulari, 2013)

3.2. A sua formação, a sua origem

A vitamina D pode ter muitas origens, como a síntese pela pele através da exposição cutânea ao sol (luz entre 290 e 315 nm), luz ultravioleta artificial e ingestão de alimentos ricos em vitamina D. A exposição à radiação ultravioleta é responsável por 80% da produção de vitamina D. O seu mecanismo de produção é interno e inici-se graças a um precursor o 7-deidrocolesterol (7-DHC ou pró-vitamina D) que com a ação da luz (clivagem fotoquímica) se converte em pré-vitamina D ao nível da membrana plasmática das células da pele (queratinócitos e fibroblastos). Transforma-se em lumisterol e tachysterol em 30 minutos. Com a ação do calor, estas células

transformam-se em vitamina D3 (colecalfiferol) que depois se dirigem diretamente no fígado onde se reúnem com as vitaminas D2 e D3 provenientes da dieta. Uma enzima, a 25-hidroxilase, hidroxila-os em 25-hidroxicolecalciferol 25(OH)D e outros metabólicos. Essas moléculas vão então nos túbulos contornados proximais dos rins para terminar a transformação graças a uma segunda hidroxilação. O excesso é armazenado nos adipócitos. Uma enzima, 1,alfa-hidroxilase, hidroxila-os (CYP27B1) em vitamina D (1,25(OH)2D) na forma ativa e pode ser chamada calcitriol. A vitamina D circula nos órgãos através da sua ligação com uma globulina. Muitas das células do corpo (como osteoblastos, linfócitos, células hematopoiéticas, etc.) possuem receptores para a vitamina D. Este mecanismo de produção é visível na Figura 4. (Galvão et al., 2013)

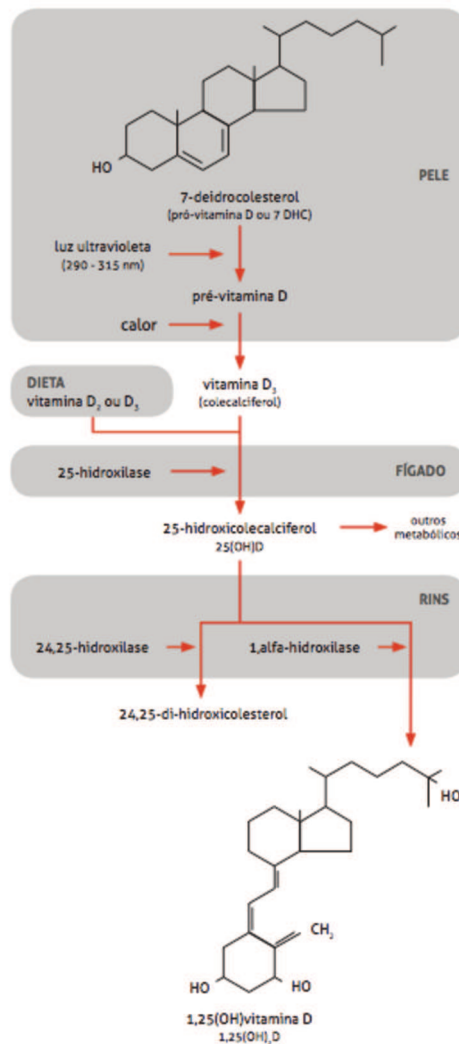


Figura 4: O ciclo de produção interno da vitamina D. *Considerações atuais sobre a vitamina D.* (Galvão et al., 2013)

Jagelaviciene, Vaitkeviciene, Šilingaite, Šinkunaite, Daugelaite em 2018, citaram o estudo de Liu et al., em 2009 que foi encontrado que a enzima 25-hidroxilase, que hidroxila a vitamina D₂ e D₃ em vitamina D (25(OH)D), pode vir diretamente dos fibroblastos da polpa e das células periodontais como resultado de uma inflamação do periodonto.

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 corpo. Pode regular até mais de 200 genes no organismo. (Alves et al., 2013)

O receptor de vitamina D (VDR) faz parte da família dos receptores de hormonais esteroides. 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. Está dividido em 2 fragmentos de tamanhos diferentes. A maior permite a ligação à forma ativa da vitamina D e a menor liga-se ao DNA nas sequências reguladoras de genes que codificam proteínas reguladas pela vitamina D, como osteocalcina, colagénio, hidroxicolecalciferol, osteopontina, fosfatase alcalina e hormona paratireoideia. (Krawiec, Dominiak, 2018)

A fonte alimentar de vitamina D é menor do que a da exposição solar: 100 a 200 UI por dia. (Alves et al., 2013)

A fonte solar depende de vários fatores e variações tais como a intensidade solar, condições meteorológicas, e das condições ambientais, estações e latitudes que são diferentes dependendo do continente e do país em que vivemos. De fato, a radiação solar não é a mesma quando uma pessoa vive na Antártida e outra pessoa vive no Equador. Da mesma forma, a fonte solar também depende de critérios pessoais e específicos para cada pessoa, como a pigmentação da pele, idade, textura da pele, da tendência da pessoa a usar protetor solar, do hábito de se expor ao sol, da prática de atividades ou do trabalho num ambiente de ar livre. Um estudo demonstrou que os guaxinins negros têm menos vitamina D do que os guaxinins brancos. A genética e as

condições hormonais da pessoa também podem desempenhar um papel importante no mecanismo da síntese da vitamina D. (Alves et al., 2013)

3.3. As diferentes formas, as diferentes ingestões

A vitamina D é um derivado do colesterol. Existem várias formas de vitamina D, todas com estrutura química semelhante com uma cadeia lateral e anéis A, B, C e D. (Krawiec, Dominiak, 2018)

A vitamina D pode apresentar-se de duas formas diferentes: vitamina D₂ e vitamina D₃. A vitamina D₂ tem origem alimentar. Plantas (como fungos e leveduras) que são submetidas a raios ultravioletas produzem esta forma de vitamina D. A vitamina D₃ tem duas origens possíveis. A primeira é a síntese dos raios de sol na pele dos seres humanos. O segundo é uma alimentação com fonte animal. De facto, os peixes ricos em gordura (cavala, atum, salmão), o gema de ovo e óleo de peixe são alimentos ricos em vitamina D. O mecanismo de síntese é o mesmo que a origem é por comida ou por exposição ao sol. Ambas as formas são hidrolisadas no fígado. (Galvão et al., 2013) Holick em 2007 representou estas duas vitaminas sua forma molecular (Figura 5).

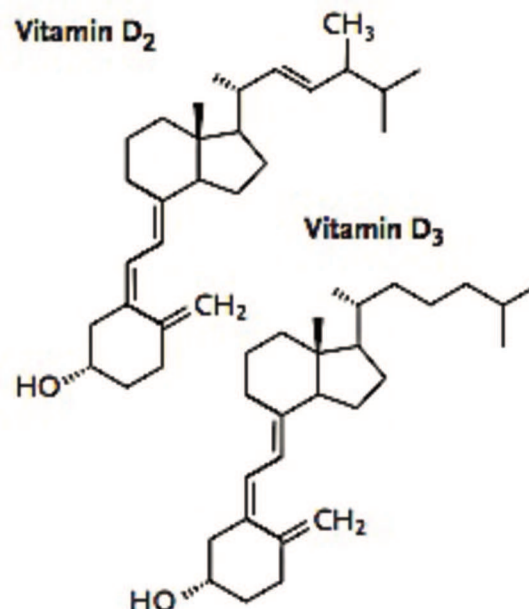


Figura 5: As duas formas da vitamina D. *Vitamin D deficiency*. (Holick, 2007)

A síntese de vitamina D pelos alimentos é de cerca de 90 UI todos os dias. Para a exposição solar, a síntese de vitamina D é de cerca de 10.000 UI todos os dias. A última é feita em diferentes áreas, as principais são as mãos, as palmas das mãos e o rosto. (Jagelaviciene et al., 2018)

A vitamina D2 também é chamada ergocalciferol e a vitamina D3 também é chamada colecalciferol. Estas duas vitaminas são ao mesmo tempo diferentes, mas são semelhantes na sua absorção, uma vez que aumentam de forma semelhante a concentração sérica de 25(OH)D no plasma. (Alves et al., 2013)

A origem alimentar da vitamina D2 provem de plantas como fungos e invertebrados. A radiação ultravioleta dos raios solares entra em contato com a membrana destas plantas e tem uma ação diretamente no esterol destas membranas. A origem da vitamina D3 é alimentar e proveniente dos raios do sol. Têm em comum 7-dihidrocolesterol, que é um precursor do colesterol. Está na pele dos animais. (Alves et al., 2013)

Estes dois tipos de vitamina D são diferentes em sua cadeia lateral. Para a vitamina D3, a cadeia C8 é do tipo colestano, enquanto no caso da vitamina D2, a cadeia C9 é do tipo ergostano com uma ligação dupla entre C-22 e C-23. (Aron et al., 1968)

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 da vitamina D que circula mais no organismo, embora esta forma não é ativa. (Galvão et al., 2013).

A dose correta de 25(OH)D no sangue deve estar entre 25 e 138 nmol/L. Quando esta dose é inferior a 37,5 nmol/L é deficiente em vitamina D. Pelo contrário, quando esta dose for superior a 200 nmol/L é em hipervitaminose. (Jagelaviciene et al., 2018)

Não é bom que o organismo absorva muita vitamina D por dia. Existe um nível tolerável de ingestão que define o limite sem toxicidade para os seres humanos. Este limite é dependente de cada pessoa. Quando a concentração de $1,25(OH)_2D$ é muito alta há um risco aumentado de hipercalcemia. De fato, um aumento na absorção de cálcio no intestino é visível, bem como um aumento na excreção urinária de cálcio e reabsorção óssea. A vitamina D que não teve tempo de ser metabolizada pode causar sintomas agudos, como náusea, desidratação e letargia, durante os primeiros dias após a ingestão excessiva. Será depois armazenada no tecido adiposo e nos músculos. Nesses tecidos, a vitamina D continua a metabolizar. A sua semi-vida é de 62 dias. A espessura deste tecido é diferente entre homens e mulheres mas não tem papel na distribuição da vitamina D, o que explica que as doses de vitamina D são iguais entre os dois sexos. (Vieth, 2007)

O estudo de Holick em 2007 confirma que é possível ter intoxicação por vitamina D não intencional ou intencional. Mas esta intoxicação é apenas em doses muito grandes e, portanto, é um caso muito raro e isolado.

Uma das principais fontes de vitamina D3 é a luz do sol (80%). É importante atingir um nível suficiente de vitamina D no sangue. No entanto, devemos estar atentos à exposição, já que também pode, em doses muito altas, causar cancro da pele. (Khaissaa et al., 2018).

3.4. Diferentes papéis no organismo

A vitamina D tem muitos papéis no nosso organismo. Afecta diferentes sistemas como o imunitário, o nervoso, o muscular e o cardiovascular, mas também a nível dentário. É importante para o metabolismo dos hidratos de carbono, mas também contra perturbações mentais, atividades cancerosas, doenças do derme e reumática. É uma vitamina com múltiplas ações essenciais para a vida do homem. Na forma de calcitriol, pode aumentar a atividade osteolítica da hormona da paratireoide (PTH), regular a excreção renal de cálcio e fosfato na urina, e permitir a mineralização óssea. (Krawiec, Dominiak, 2018)

“A principal função da vitamina D é apoiar a homeostase do cálcio, mas desempenha um papel importante na imunidade, no sistema cardiovascular, no diabetes, no cancro e nas doenças crónicas.” (Adams e Hewison, 2010).

Esta vitamina tem vários efeitos importantes que são distribuídos para diferentes locais do organismo. De fato, diferentes órgãos do corpo possuem receptores para a vitamina D, como o intestino e os ossos, mas também outros menos conhecidos, como o cérebro, a próstata, a mama, o cólon, o sistema imunitário, o músculo liso vascular e miócitos cardíacos. A vitamina encontra-se em muitas partes do corpo o que obriga o respeito de boas concentrações para que nenhum órgão seja privado. (Alves et al., 2013)

A vitamina D sofre várias hidroxilações para metabolizar a sua forma ativa e ser distribuída nos vários órgãos do corpo. Quando sai dos rins, pode sofrer uma nova hidroxilação extra-renal em várias partes do corpo, como mamas, pulmões, cérebro, cólon, próstata, queratinocitos, músculo liso dos vasos e macrófagos. Nestes diferentes órgãos, a vitamina D desempenha papéis importantes para o bom funcionamento do organismo, como a inibição da proliferação celular, o apoio à diferenciação celular e a ação na regulação imunitária. (Galvão et al., 2013)

A vitamina D tem vários papéis importantes no organismo. O mais importante é de manter um nível correto da concentração sérica de cálcio e fósforo e permitir várias funções metabólicas. Torna possível a absorção das moléculas pelo intestino e a sua reabsorção pelo rim, que posteriormente regula o metabolismo ósseo. (Galvão et al., 2013) A vitamina D é essencial na homeostase do cálcio. De fato, quando a concentração de cálcio é baixa, a hormona da paratireoide (PTH) aumenta a sua atividade e tem uma ação nas diferentes hidroxilações da vitamina D. Ao contrário, quando a concentração de cálcio é alta, as células da tireoide secretam calcitonina (hormona da tireoide), que inibe a libertação da hormona paratireoide que não pode desempenhar o seu papel nas etapas da síntese de vitamina D. (Alejandro et al., 2018)

No estudo de Adams e Hewison, em 2010, os autores explicam o aumento da hormona paratireoide. De fato, quando uma pessoa tem um déficit de vitamina D e cálcio, tem concentrações mais baixas destes nutrientes no sangue. A diminuição do cálcio é percebida pelo receptor do cálcio que está na membrana das células da paratireoide. Existe uma libertação do PTH que está ao nível do seu receptor, PTH/PTHrP, ao nível da membrana das células renais, causando a expressão do gene CYP27B1. Este gene converte a vitamina D restante na sua forma ativa, 1,25(OH)₂D. A vitamina D vai para os intestinos e os ossos. Existe uma correção do nível de vitamina D nestas duas regiões. O osso liberta o FGF23 (factor de crescimento fibroblástico), o que diminui a taxa de PTH.

A vitamina D tem uma ação direta sobre as células ósseas, o que lhe confere um papel importante na manutenção do metabolismo ósseo. De facto, atua sobre os osteoblastos para que possa ter uma ação contínua sobre o crescimento ósseo e permitir uma boa conservação do osso. (Garcia et al., 2011)

A forma ativa da vitamina D, 1,25(OH)₂D, apresenta um efeito anti-inflamatório que desempenha um papel nas células do sistema imunitário, bloqueando a produção de citocinas. Também ativa macrófagos e monócitos para libertar peptídeos que atuam diretamente nas infeções com seu efeito antibiótico. Já que a doença periodontal é em grande parte infecciosa, a vitamina D desempenha um papel direto na eliminação da infeção. (Garcia et al., 2011) Estes peptídeos antimicrobianos são chamados catelicidas e são produzidos por macrófagos e monócitos quando a infeção bacteriana atinge os seus receptores *Toll-like*. No momento do contato, existe um aumento na expressão dos receptores de vitamina D e a sua enzima 1,alfa-hidroxilase. (Do Amaral Bastos et al., 2012)

A vitamina D está intimamente relacionada com a concentração no organismo de cálcio e fósforo. De facto, desempenha um papel acessório na absorção das duas moléculas, especialmente no intestino delgado, onde há um aumento na absorção de fósforo de 60% para 80% e um aumento na absorção de cálcio de 10-15% a 30-40%. (Alves et al., 2013)

Está intimamente relacionada com o periodonto. Atua em todos os seus componentes, o mais importante deles sendo o metabolismo ósseo, onde mantem os diferentes tecidos em boa saúde. Mas também pode aliviar o periodonto durante a inflamação ou ajudar na cicatrização após a cirurgia periodontal. (Jagelaviciene et al., 2018)

A vitamina D desempenha um papel na inibição da proliferação de células tumorais e, também das células do carcinoma (do fígado, ovários, cabeça e pescoço, mama, pulmão...). Quanto mais elevado o nível da vitamina D no sangue é, tanto mais o risco de cancro diminui. A forma 1,25(OH)₂D da vitamina D é um agente anticancerígeno. Combate o cancro através do seu efeito anti-inflamatório e do seu efeito anti-proliferativo, inibindo a angiogénese, induzindo a apoptose, inibindo a metástase e estimulando a diferenciação celular. A vitamina D também é capaz de reduzir as toxinas associadas a diferentes tratamentos contra o cancro, como o da cavidade oral, que reduz a doença. (Fathi et al., 2019)

Esta vitamina também é capaz de autodestruir-se. É capaz de estimular a ativação de uma enzima, a 24-hidroxilase (CYP24R), que regula a sua concentração e permite a sua destruição para a tornar inativa novamente. (Alves et al., 2013)

No estudo de Khammissa et al., em 2018, os autores resumem os diferentes papéis da vitamina D (Figura 6).

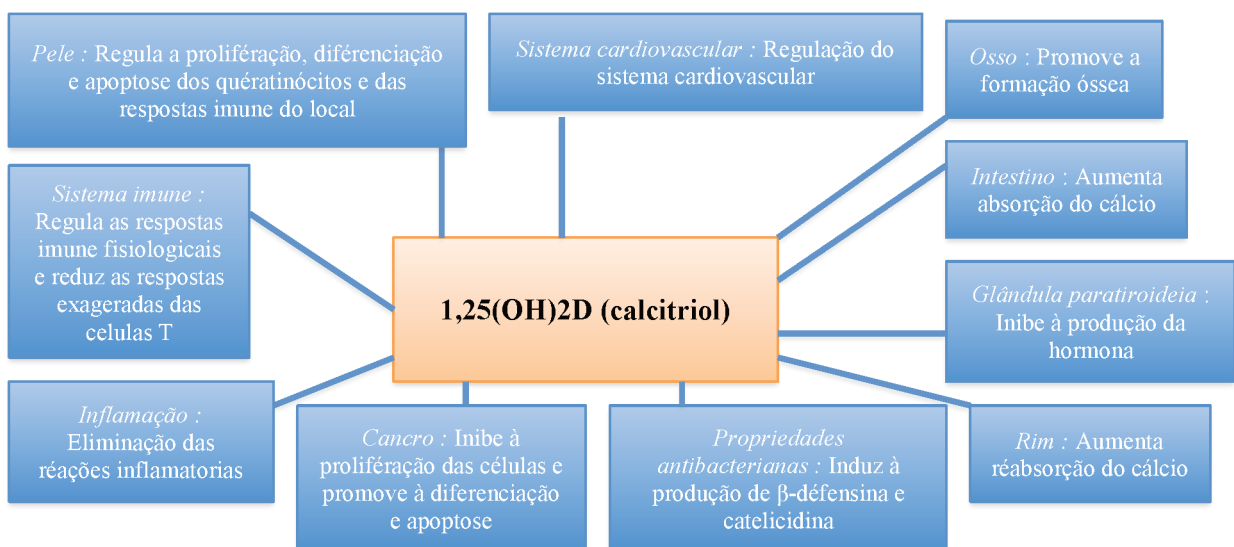


Figura 6: Os diferentes papéis da vitamina D. *Vitamin D Deficiency as It Relates to Oral Immunity and Chronic Periodontitis*. (Khammissa et al., 2018)

4. A insuficiência de vitamina D (hipovitaminose)

4.1. A hipovitaminose

“A deficiência de vitamina D é generalizada, com aproximadamente 1 bilhão de pessoas afetadas em todo o mundo” (Holick, 2007)

Vários estudos recentes mostraram que a hipovitaminose tem uma grande prevalência na população mundial. Mas algumas categorias da população são mais afetadas pela falta de 25(OH)D, como os 3/4 das pessoas brancas nos Estados Unidos que são afetadas e 90% das pessoas com outras cores de pele no resto do mundo. Um indivíduo é considerado em hipovitaminose quando seu limiar de 25(OH)D é menor que 30ng/ml ou 75nmol/L no soro do sangue. (Krawiec, Dominiak, 2018)

As doses diárias recomendadas de vitamina D foram estabelecidas pelo Conselho de Alimentação e Nutrição: para mulheres e homens de meia-idade, o nível recomendado é de cerca de 600 UI por dia; para pessoas com mais de 70 anos, homens e mulheres, o nível recomendado é de 800 UI por dia. (Alejandro et al., 2018)

Os estudos atuais põem em evidência o aumento epidêmico crescente na deficiência de vitamina D em todo o mundo, que é muitas vezes acompanhada por doenças e problemas sistêmicos. Esta deficiência aparece em todas as idades. (Galvão et al., 2013)

A deficiência é generalizada no mundo. De fato, muitos estudos foram realizados para avaliar a população afetada e os resultados mostraram uma alta prevalência. As pessoas envolvidas, especialmente as com mais de 50 anos, estão abaixo dos limites recomendados de 400 a 600 UI por dia de vitamina D, e de 1.000 a 1.200 mg por dia de cálcio. (Garcia et al., 2011)

Para conhecer o nível de vitamina D de uma pessoa, é necessário realizar um exame ao sangue. Métodos imunoquímicos mais precisos estão disponíveis usando um espectrômetro de massa de cromatografia em fase líquida. Estes métodos calculam o nível de vitamina D na sua forma 25(OH)D (tanto para a vitamina D2 quanto para a vitamina D3), que é o melhor marcador, pois tem uma alta estabilidade no soro. (Krawiec, Dominiak, 2018)

4.2. Os fatores de risco

Algumas categorias de pacientes com características e fatores de risco podem estar mais expostos ao risco de hipovitaminose, como mulheres grávidas, pessoas obesas, mulheres que amamentam e pessoas que tomam certos medicamentos. (Alves et al., 2013)

A falta de vitamina D vem de uma dieta pobre em alimentos com vitamina D. Apenas alguns alimentos são ricos em vitamina D como, nomeadamente, óleos de peixe, produtos lácteos, tipos de peixe. Também pode ser a consequência da falta de exposição solar, devido às diferenças desta exposição nas diferentes partes do mundo, ou também de fatores pessoais, como sedentarismo ou falta de atividades ao ar livre. Mais raramente, esta deficiência pode ser devida a problemas de má absorção no intestino, bem como doenças inflamatórias intestinais, após uma cirurgia gástrica, doença biliar, doença celíaca ou polipose intestinal. Também pode ser efeitos secundários da tomada de medicamentos como glicocorticóides ou anticonvulsivantes. (Alves et al., 2013)

Certas situações na vida dos pacientes podem causar o aparecimento desta hipovitaminose. Em primeiro lugar, o álcool tomado em grandes quantidades, trazem um aumento na quantidade energética, mas não qualquer ingestão de vitaminas e minerais. Práticas dietéticas também podem acelerar a sua prevalência como vegans, atletas mal treinados, dietas com restrições excessivas, o hábito de se esquecer do pequeno-almoço... Os problemas comportamentais também são importantes como depressão, mudanças de humor que perturbam os hábitos alimentares como bulimia e anorexia. (Chevallier, 2005)

No estudo de Adams e Hewison, em 2010, os autores usaram o estudo de Looker et al., em 2008, para mostrar alguns dos fatores de risco. Eles referiram, em particular, a redução no consumo de produtos lácteos no mundo; a proteção solar que nos protege do aparecimento de cancro, mas diminui a quantidade de radiação UV na pele e, portanto, diminui a quantidade de vitamina D; e o aumento crescente no índice de massa corporal que reduz o nível de vitamina D.

Graças à elaboração de cada vez mais estudos, ficou possível direcionar melhor os principais fatores de risco para esta hipovitaminose. Notamos, em particular, a latitude (como em diferentes polos ou na Índia), estilo de vida, poluição atmosférica, filtros UVB, ingestão de alimentos e suplementos cada vez mais insuficientes, ou deficiência de melanina na pele e envelhecimento. Doenças também podem causar hipovitaminose, como disfunção renal, obesidade, cirrose do fígado e má absorção. (Krawiec, Dominiak, 2018)

4.3. As suas consequências

Quando uma pessoa é deficiente em vitamina D, o seu teor de 25(OH)D está em menor quantidade; ao contrário da forma ativa da vitamina D, 1,25(OH)₂D, que está em proporção normal no organismo, uma vez que ainda continua sendo hidrolisada pela ação da hormona paratireoide (PTH). Esta hormona ativa a enzima renal, 1,alfa-hidroxilase, que converte diretamente a 25(OH)D em 1,25(OH)₂D. Em conclusão, o nível de 25(OH)D sendo em uma quantidade já menor, será ainda mais menor devido à sua transformação em 1,25(OH)₂D. Esta forma é o melhor indicador para o cálculo da hipovitaminose. É necessário que este cálculo faça a adição entre o consumo total de vitamina D2 e vitamina D3. (Alves et al., 2013)

A hipovitaminose pode ter muitas consequências, em termos de metabolismo ósseo, mas também ao nível sistémico, pois o déficite pode ser responsável por diversas doenças como diabetes mellitus, alguns tipos de cancro, as doenças cardiovasculares, deficiência de cognição, depressão, complicações gestacionais, autoimunidade e alergia. (Galvão et al., 2013)

A deficiência de vitamina D também pode aumentar o risco de desenvolver outras doenças graves, como a hipertensão, as neoplasias, as escleroses múltiplas, a demência, a artrite reumatoide e as doenças infecciosas. (Alves et al., 2013)

Os níveis de vitamina D estão positivamente relacionados com a mineralização óssea e negativamente com a concentração da hormona paratireoide. (Krawiec, Dominiak, 2018)

Entre os efeitos secundários da falta de vitamina D, é possível notar uma redução na concentração de cálcio no sangue (importante para o metabolismo ósseo), criando uma remodelação óssea. Há também um aumento da secreção da hormona paratireoide pelas glândulas paratireoides (que têm propriedades catabólicas e anabólicas nos ossos) que resultarão posteriormente em hiperparatireoidismo secundário. (Jagelaviciene et al., 2018)

A deficiência de vitamina D tem um impacto significativo sobre o metabolismo ósseo. Causa doenças devidas a defeitos de mineralização. Um balanço negativo aparece e, em seguida, provoca uma perda do nível do osso alveolar, mas também de todos os ossos. (Garcia et al., 2011)

A hipovitaminose tem consequências no osso, especialmente a prevalência de diferentes fraturas e deformidades. Estas fraturas são causadas por alterações ao nível do osso, perda óssea trabecular e estreitamento na cortical. Muitas doenças ósseas aparecem como hipocalcemia leve, hiperparatireoidismo secundário, osteomalacia e o raquitismo. Também pode ter consequências a nível muscular: a fraqueza muscular causa relaxamento, o que aumenta quedas e fraturas. (Galvão et al., 2013)

O artigo de Alves et al., em 2013, põe em evidência os estudos realizados sobre a relação entre a concentração de vitamina D no organismo e o risco de doença cardiovascular. Assim, os pacientes com níveis inferiores a 15 ng/mL, têm mais risco de doença cardiovascular do que os com níveis acima de 15ng/mL. Mesmo para enfarte do miocárdio e doença cardíaca coronária, os pacientes têm mais probabilidade de ter o desenvolvimento destas doenças. Esta vitamina está intimamente relacionada com doenças cardíacas e protege contra o desenvolvimento de algumas delas. Este artigo também destaca a estreita relação entre o cancro da mama e hipovitaminose. Quando as mulheres têm níveis satisfatórios de 25(OH)D (52ng/mL) ou quando tomam suplementos, elas têm menos de 50% de riscos de ter cancro da mama. O risco é maior se a concentração representa menos do que 20ng/mL. Idem para cancro do cólon, cancro retal, esclerose múltipla, poliartrite inflamatória inicial, o risco de desenvolver diabetes tipo 1, tenham relações inversas com as concentrações de vitamina D.

A dose diária de vitamina D deve ser respeitada. Se o homem toma doses menores, arrisca a hipovitaminose com muitas consequências para o organismo. As doenças podem aparecer como o raquitismo devido à uma redução da absorção de cálcio. As glândulas paratireoides são então ativadas. Efeitos anormais aparecem relacionados com um efeito hipercalcémico da hormona da paratireoide. (Aron et al., 1968)

4.4. Casos das pessoas mais vulneráveis com hipovitaminose

A concentração sérica de 25(OH)D é diferente para cada grupo na população. É menos presente em alguns grupos raciais e étnicos, como negros, não hispânicos e idosos. Da mesma forma, a obesidade desempenha um papel na concentração da vitamina, uma vez que a obesidade pode ter uma consequência na produção de vitamina D. Na Tabela 5 (avalia-se o risco de periodontite e perda de dentes), observa-se que o teor de 25(OH)D depende de fatores associados como raça, região (luz solar), diabetes... e o nível aumenta quando estes fatores estão menos presentes. Os fatores têm uma relação mais pronunciada, incluindo o fluxo de UV e o IMC, dos quais os pacientes sofrem mais da perda de dentes. O consumo de alimentos ricos em vitamina D é menos significativo. Assim, há risco de periodontite e perda dentária menor em grupos com alto nível de vitamina D. (Jimenez, Giovannucci, Kaye, Joshipura, Dietrich, 2014)

Tabela 5: As factores de riscos associados a hipovitaminose. *Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis*, (Jimenez et al., 2014)

Age-standardized baseline characteristics by quintile of the predicted 25(OH)D score* among 42 730 men participating in the Health Professionals Follow-up Study, USA, 1986–2006

	Q1		Q3		Q5	
	Mean or %	SD	Mean or %	SD	Mean or %	SD
%	20	–	20	–	20	–
<i>n</i>	8513		8308		8704	
Age (years)	54	9.6	54	9.7	54	9.8
Race (%)						
Caucasian	87	–	96	–	97	–
African American	4	–	0.1	–	–	–
Asian	6	–	0.9	–	0.1	–
BMI (kg/m ²)	27.2	3.6	25.5	3.2	23.7	2.4
Smokers (%)						
Never	45	–	48	–	52	–
Current	12	–	9	–	6	–
Former	43	–	43	–	42	–
Diabetes (%)	4	–	3	–	3	–
Alcohol (g/d)	11.7	170	11.3	15.4	11.0	13.9
Physical activity (MET/week)	5.0	7.6	18.4	22.5	42.4	38.9
Dentist (%)	53	–	58	–	65	–
Married (%)	91	–	91	–	88	–
Region (%)						
Northeast/Mid-Atlantic	26	–	23	–	16	–
South/Southwest	36	–	42	–	59	–
Midwest/Pacific Northwest	37	–	35	–	24	–
Periodontitis (%) [†]	17	–	16	–	14	–
Number of teeth (%)						
25–32	81	–	84	–	87	–
17–24	13	–	12	–	10	–
11–16	3	–	2	–	2	–
1–10	2	–	2	–	1	–
Vitamin D from food (µg/d)	4.53	2.55	6.48	3.55	8.45	4.05
Vitamin D from supplements (µg/d)	1.70	4.5	3.53	6.20	5.43	7.05

25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D, Q1, lowest quintile; Q3, middle quintile; Q5, highest quintile; MET, metabolic equivalents.

* Values are standardized to the age distribution of the study population. Percentages may not sum to 100 % due to rounding.

[†] Men with periodontitis at baseline were excluded from the incident periodontitis analysis.

4.4.1. Idosos

Os idosos são um grupo da população com características particulares. Eles têm mais problemas de saúde, doenças e muitas vezes uma diminuição da autonomia, o que aumenta a diminuição da higiene oral. Além disso, muitas vezes eles têm menos acesso a cuidados, consultas médicas e tratamento. Tendem a querer manter cada vez mais os dentes naturais, o que ainda complica mais o tratamento. Os seus problemas dentários são implicações das situações que acumularam ao longo da vida, mas também podem apresentar complicações, como por exemplo, o carcinoma oral. Estes pacientes podem sofrer de edentulismo, que pode causar problemas na cavidade oral, como hiperplasia do palato, candidiase e periodontite severa (Frare, Limas, Albarello, Pedot,

Régio, 1997). Estas situações podem complicar e tornar-se sistêmicas, o que pode ser grave. É importante que os idosos e as famílias mantenham uma motivação da higiene oral e que as visitas regulares ao dentista sejam feitas. Para pacientes mais idosos que têm gengivite, um dos tratamentos recomendados é o bochecho com clorhexidina a 0,12% mais flúor (Erickson, 1997). Além disso, os problemas dentários geralmente têm um impacto negativo na vida das pessoas em termos funcionais, sociais e psicológico. Geralmente têm uma polimedicação que pode ter efeitos secundários na cavidade oral, como xerostomia. (Shinkai, Del Bel Cury, 2005)

A hipovitaminose é uma doença muito comum entre os idosos. Vários estudos mostraram prevalência entre mulheres mais velhas, especialmente em países como Tailândia e Malásia (cerca de 50%), Estados Unidos (cerca de 75%) e Japão e Coreia do Sul (cerca de 90%). A ingestão de vitamina D para os idosos deve ser entre 20 a 25 µg/dia (800 a 1000 UI/dia). Os níveis dependem de muitos fatores, como a exposição solar, o IMC, doenças, drogas... É importante que, todos os 3 meses, testes adicionais sejam realizados para saber se os níveis em vitamina D estão corretos ou se devem ser ajustados. (Dawson-Hughes et al., 2010) O estudo de Cashman et al, em 2016, mostra que esta prevalência da hipovitaminose é muito importante na população europeia também. 40,4% indivíduos tem hipovitaminose, mas este depende do país, da idade ...

Nos idosos, o nível de 25(OH)D diminui ao longo do tempo. É possível prescrever suplementos de vitamina D3 para essas pessoas porque permanece no sangue e não depende da idade da pessoa. Os idosos são muitas vezes polimedicados, por isso é importante conhecer todos os diferentes medicamentos tomados pelos pacientes. O nível de vitamina D é muito dependente de muitos medicamentos. (Dawson-Hughes et al., 2010)

Recomenda-se, com a idade de 65 anos, a suplementação de vitamina D e cálcio para evitar as fraturas, e também o aparecimento de doenças como resultado do déficit desta vitamina. Uma melhor dieta e uma atividade física regular também são recomendados para melhorar os níveis. (Yazbek e Marques Neto, 2008)

É importante realizar exames ao sangue em idosos para calcular os níveis sanguíneos de vitamina D e cálcio para prever o risco de fraturas, e também o aparecimento de doenças como osteomalacia, hiperparatireoidismo e hipertireoidismo. (Yazbek e Marques Neto, 2008)

Entre os vários papéis que a vitamina D desempenha, há um que atua no sistema muscular. Os miócitos têm receptores de vitamina D. Estudos em pessoas idosas mostraram que existe uma ligação entre a hipovitaminose e a diminuição da força muscular em toda a musculatura. A suplementação de cálcio e vitamina D em altas doses aumentou a força muscular, especialmente dos músculos dos membros inferiores, e reduziu o risco de fratura nas quedas em 20%. A vitamina D também desempenha um papel no metabolismo ósseo. Reduz o número de fraturas nas quedas e fortalece os ossos. A suplementação alta (entre 10 a 20 µg/dia ou mais de 400 UI/dia) de vitamina D aumenta a resistência óssea. (Dawson-Hughes et al., 2010)

4.4.2. Mulheres: Osteoporose

“A osteoporose é uma doença caracterizada por ossos frágeis e fracos que podem quebrar facilmente.” Esta doença reduz a quantidade de osso e é importante fortalecer a densidade óssea em idade precoce. (Winzenber, Powell, Shaw, Jones, 2010)

“A vitamina D e o cálcio são fundamentais para a mineralização óssea e para a prevenção da osteoporose” (Garcia et al., 2011).

A osteoporose é uma doença que afeta particularmente as pessoas de sexo feminino. De fato, a partir de uma certa idade, a menopausa aparece nas mulheres e com diminuição das hormonas (o estrogênio) que acelera a perda de massa óssea. Também pode aparecer em homens como resultado da deficiência de vitamina D e cálcio, provocando um aumento do nível da hormona da paratireoide. É possível prever o risco de fraturas e deformidades pela avaliação radiográfica. A National Osteoporosis Foundation recomenda uma avaliação para ambos os sexos antes dos 65 anos. Também é importante medir os níveis de vitamina D e cálcio no sangue. (Yazbek e Marques Neto, 2008)

A vitamina D é essencial para os ossos. A deficiência é um fator de risco para a osteoporose, que afeta todos os ossos do organismo e pode, portanto, ter um impacto nos ossos da mandíbula. (Van Schoor et al., 2008)

“A osteoporose resulta na redução da massa óssea (...). Os seus fatores de risco são tabagismo, mau estado nutricional, idade e imunodeficiência que são comuns à doença periodontal. A redução da massa óssea parece agravar o processo de doença periodontal.” A periodontite pode acelerar a reabsorção óssea porque a densidade do osso é então menor, o que cria uma maior destruição do periodonto. (Penoni et al., 2016)

Osteoporose e doença periodontal são duas doenças ligadas, em particular, pelo seu efeito na redução da massa óssea. A primeira é uma perturbação esquelética sistêmica que afeta o osso esponjoso; a segunda é uma infecção local com uma resposta inflamatória tecidual que afeta o osso cortical. Também têm vários fatores de risco comuns, como idade, alterações hormonais, tabagismo, genética e a deficiência de vitamina D e de cálcio. Uma correlação pode também existir entre estas duas doenças e assim podem ter um impacto mutual. De fato, a osteoporose é sistêmica e pode atingir os ossos da mandíbula causando alterações osteoporóticas nos ossos. A reabsorção do osso tem então um efeito nos parâmetros periodontais. Da mesma forma, os pacientes que têm osteoporose têm um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, IL-1, IL-6 e TNF- α , que induzem a reabsorção óssea. Estas citocinas também são encontradas na doença periodontal. As duas doenças têm em comum a prevenção, uma vez que a suplementação de vitamina D e cálcio tem um impacto positivo sobre as duas doenças. O tratamento da osteoporose pode ser feito com bisfosfonatos que, tomados por longos períodos, podem ter como efeitos negativos a osteonecrose, especialmente presente na mandíbula. O autor explica a relação entre a periodontite e a osteoporose na Figura 7. (Wang, McCauley, 2016)

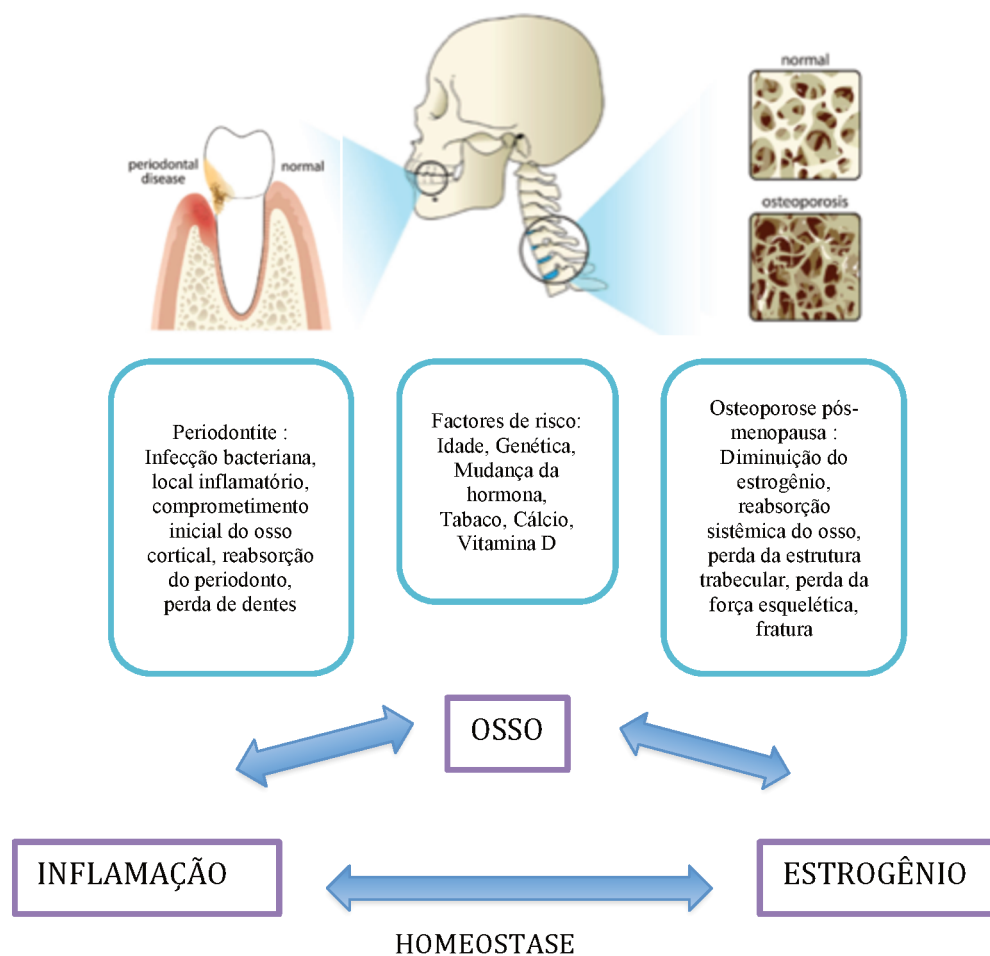


Figura 7: A relação entre a periodontite e a osteoporose. *Osteoporosis and Periodontitis* (Wang, McCauley; 2016)

A doença periodontal pode agravar-se quando a pessoa tem osteoporose. A pessoa apresenta uma perda de remodelação óssea que altera a resposta dos tecidos no aumento da produção de células inflamatórias (citoquinas e mediadores inflamatórios) características da periodontite. Aumenta a gravidade da doença, que será mais difícil de tratar. Da mesma forma, uma mulher pós-menopausa que sofre de osteoporose, tem mais facilidade em perder os seus dentes e ter perdas de inserções. (Penoni et al., 2016)

A periodontite e a osteoporose também têm mecanismos celulares comuns, pois em ambos os casos há um aumento do RANKL (ligante B do receptor do fator nuclear kappa) e uma diminuição no OPG (osteoprotégerina e fluidos biológicos como saliva e fluido gengival crevicular). Estudos mostraram que em mulheres na pós-menopausa e com periodontite, a concentração de RANKL é muito maior. Há também um aumento em outras células em ambas as doenças, como as interleucinas IL-1 β , IL-6, TNF (fator de necrose tumoral). (Penoni et al., 2016)

Os estrogênios são hormonas sexuais encontradas em mulheres na pré-menopausa. Têm muitos papéis nomeadamente no ligamento periodontal. Provocam o aumento de OPG e diminuem o RANKL, que inibe o aparecimento de osteoporose e doença periodontal. As mulheres na pré-menopausa são, portanto, mais protegidas contra estas doenças. O WHIOS (Women's Health Initiative Observational Study) investigou a relação entre osteoporose e doença periodontal e descobriu que, para mulheres com osteoporose (especialmente aquelas com mais de 70 anos), o risco de ter um rebordo alveolar reduzido é 230% maior do que para mulheres sem osteoporose. (Penoni et al., 2016)

A osteoporose é um dos principais fatores de risco para a doença periodontal. Está associada frequentemente com uma diminuição da vitamina D. A prevalência da doença periodontal aumenta nas mulheres que estão sujeitas a estes dois fatores de risco. É importante avaliá-los e levá-los em conta para ter o melhor tratamento periodontal possível. É importante aumentar a quantidade de vitamina D e cálcio por dia durante o tratamento, o que causará um aumento na massa óssea dos maxilares e uma melhor saúde periodontal. (Penoni et al., 2016)

A osteoporose pode ter várias etiologias, incluindo a toma de corticosteróides. É necessário, para reduzir os efeitos nos ossos, tomar vitamina D, cálcio, estrogênio, mas também bifosfonatos. (Homik et al., 2010)

O melhor tratamento para a osteoporose é o uso de bisfosfonatos (como o alendronato), que podem ser combinados com vitamina D e cálcio. Reduzem a relação RANKL/OPG, que ativa os osteoblastos e retarda a reabsorção óssea. (Penoni et al., 2016)

4.4.3. Gravidez

O estudo de caso-controlo de Boggess et al., em 2010, mostra que as mulheres grávidas costumam ter doença periodontal. Esta doença afeta 40% das mulheres grávidas em todo o mundo. Compararam mulheres grávidas com doença periodontal com mulheres grávidas sem problemas periodontais. Eles mediram seus níveis de vitamina D no sangue. Os autores usaram dados do NHANES III (estudo com amostra de probabilidade nacional da população dos Estados- Unidos) do estudo de Dietrich,

Joshiyura, Dawson-Hughes e Bischoff-Ferrari em 2004, que mostraram uma relação entre a concentração de vitamina D e a idade maior que 50 anos de idade. Os resultados mostraram que a deficiência de vitamina D foi associada com a doença periodontal, uma vez que a maioria das grávidas com periodontite moderada a grave tinha deficiência de vitamina D, mas esta doença afeta principalmente mulheres grávidas de maior idade.

As mulheres grávidas sofrem frequentemente de uma carência significativa de vitamina D. No estudo De-Regil, Palacios, Lombardo e Peña-Rosas em 2016, demonstrou-se que após a suplementação de vitamina D, algumas mulheres grávidas têm um risco mais fraco de pré-eclâmpsia do que as mulheres que não tomam suplementos. Da mesma forma, essas mulheres têm um menor risco de parto prematuro do que as mulheres que não tomam suplementos. No entanto, deve-se ter cuidado quando suplementos de vitamina D são combinados com suplementos de cálcio, porque a combinação de ambos aumenta o risco de partos prematuros. Os autores também concluem que, apesar dos efeitos positivos sobre a mãe e a criança, ainda não se sabe se os suplementos de vitamina D e cálcio são obrigatórios para o pré-natal.

No estudo de Momentti, Estedella e Pellegrini Pisani, em 2018, eles explicam que a hipovitaminose tem um impacto negativo na mãe e na criança durante a gravidez e a amamentação. De fato, essa deficiência causa alterações no fenótipo que podem levar ao aparecimento de muitas doenças, como diabetes tipo 2, obesidade, doenças cardiovasculares e hipertensão. Este grupo da população é um grupo de risco porque a dieta da mãe muda durante a gravidez, mas também porque o feto tem necessidades de nutrientes que aumentam a ingestão de vitamina D de ambos. Além disso, a vitamina D inibe a expressão do receptor *Toll-Like*, que reduz a resposta inflamatória. Este receptor é capaz de reconhecer diferentes bactérias e induzir uma resposta inflamatória. Está em grandes quantidades nos tecidos gestacionais e a sua quantidade diminui após o nascimento. Quando este receptor é ativado durante a gravidez, causa um aumento nos mediadores inflamatórios. Um desequilíbrio na imunidade materno-fetal ocorre, o que pode causar, como efeito secundário, um parto prematuro. Portanto, é importante que o nível de vitamina D esteja correto para inibir este receptor.

4.4.4. Doença renal crônica

“No rim, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula a reabsorção de cálcio do filtrado glomerular.” (Alves et al., 2013)

Estudos recentes mostraram que pacientes com doença renal crônica têm uma prevalência muito alta de doença periodontal crônica e de altos níveis de bactérias. No estudo de Do Amaral Bastos et al., em 2012, foi demonstrada uma ligação entre a doença renal crônica e a doença periodontal, ainda que a doença periodontal tenha uma ligação com o déficit de vitamina D. Eles demonstraram que os pacientes com doença renal crônica e com periodontite crônica também têm baixos níveis de vitamina D (menos do que 30 ng/mL). Ao contrário os pacientes com doença renal crônica que têm concentrações normais de vitamina D são menos sensíveis à doença periodontal. Para resumir, a deficiência de vitamina D diminui a resposta imunitária às infecções bacterianas, por isso, pode predispor os doentes com doença renal, já foi em um estado de saúde fraco, desenvolver-se com uma maior frequência a doença periodontal.

No estudo de Lips, Goldsmith e De Jongh, em 2017, os autores referiram o fato de que pacientes com doença renal são frequentemente sujeitos à fraturas que podem ser graves para a saúde. De fato, o metabolismo ósseo sofre alterações que podem levar ao aparecimento de doenças graves, como osteomalacia ou osteíte fibrose. Além disso, as doenças renais crônicas são geralmente mais prevalentes em idades avançadas, assim como a osteoporose. É importante avaliar frequentemente a densidade óssea nessas pessoas e o nível de vitamina D. Para aumentar a densidade dos ossos, é necessário prescrever suplementos de vitamina D, 800 UI/dia, no início da doença renal.

No estudo de Jean, Souberbielle e Chazot em 2017, os autores demonstraram que quando uma pessoa tem doença renal, o seu organismo secreta uma hormona, a FGF-23. Esta é capaz de inibir a secreção da enzima 1α -hidroxilase, que converte a forma inativa da vitamina D $25(\text{OH})\text{D}$ na sua forma ativa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. A FGF-23 induz a produção de outra enzima, a 24 -hidroxilase, capaz de destruir a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reduzindo o nível de vitamina D. Essa insuficiência de vitamina D terá como principal consequência hiperparatireoidismo secundário.

4.4.5. Obesidade

Os níveis de vitamina D estão indiretamente relacionados com os indivíduos obesos com um alto índice de massa corporal. De facto, pessoas obesas são frequentemente mais sedentárias do que pessoas com IMC (Índice de Massa Corporal) normal. Têm uma maior prevalência de fatores de risco para hipovitaminose, porque fazem menos atividade física, saem menos de casa e, portanto, são menos expostos ao sol e têm uma dieta menos rica em vitamina D. (Alves et al., 2013)

Existe uma ligação entre hipovitaminose e aumento do IMC. No estudo de Adams e Hewison, em 2010, os autores apresentaram alguns fatores de risco que ligam os dois. Como a vitamina D é lipossolúvel, ela tende a mover-se para as áreas de gordura do corpo e permanecer lá. Além disso, a hipovitaminose pode aumentar a massa corporal. Todavia mais estudos devem ser realizados para explicar melhor este mecanismo, porque a taxa de obesidade aumenta cada ano e fica um problema de saúde mundial.

No estudo de 2015 de Pereira-Santos, Costa, Assis, Santos e Santos, os autores realizaram uma análise de vários estudos que mostraram que existe uma ligação real entre a obesidade e o déficit de vitamina D. Esta ligação é independente da idade da pessoa e do lugar onde a pessoa vive. Além disso, a gordura corporal é capaz de reter a vitamina D se é secretada pela exposição solar ou pela dieta. Essa gordura também contém enzimas que ativam a vitamina D e, portanto, ela tende a não sair da gordura. Há também fatores de risco, como dieta, local de residência, hiperparatireoidismo secundário que desempenha um papel na diminuição da absorção de vitamina D.

No estudo de Savastano et al., em 2017, os autores mostraram que uma das ligações entre obesidade e hipovitaminose é o modo de vida moderno e ocidentalizado. Além disso, a relação entre os dois é bidirecional uma vez que a deficiência de vitamina D desempenha um papel no aparecimento da obesidade e vice-versa, a obesidade desempenha um papel na diminuição dos níveis de vitamina D. Mas novos estudos são necessários para perceber melhor o mecanismo exato.

5. A ação da vitamina D no periodonto

“A importância dos fatores nutricionais para a manutenção da saúde periodontal é reconhecida há muito tempo.” (Neiva, Steigenga, Al-Shammari, Wang, 2003)

5.1. Ação no metabolismo ósseo

“A importância da vitamina D para a saúde óssea através de sua regulação da homeostase do cálcio tem sido reconhecida há muito tempo.” (Vieth 2007)

A vitamina D é importante para o metabolismo ósseo porque aumenta a sua densidade mineral, mas também reduz o risco de fratura. No sangue existe a vitamina D sobre a forma 25(OH)D cujo a concentração ideal é de 75 nmol/L para uma boa saúde, tanto para os ossos quanto para prevenir o cancro colo-rectal, o cancro da próstata, diabetes, gengivite e periodontite. Quando a concentração é mais fraca, há um risco maior de doença periodontal e perda de dentes. Depende de muitos fatores, como idade, IMC, atividade física, dieta e consumo de álcool. (Jimenez et al., 2014)

A vitamina D permite a absorção de cálcio e fósforo. Quando há deficiência de vitamina D, nota-se uma má absorção das moléculas. Hiperparatireoidismo secundário aparece. Existem várias reações, como a remodelação óssea, que causa perda óssea. (Alves et al., 2013)

Esta vitamina é essencial no mecanismo de reparação óssea. Ajuda a sintetizar a matriz óssea, aumentando o número de fatores de crescimento ósseo e reduzindo a perfuração das trabéculas ósseas. (Krawiec, Dominiak, 2018)

Um estudo de Al Habashneh et al., em 2010, sobre mulheres com menopausa, com diminuição da densidade óssea mandibular que tendem a ter uma prevalência para a forma avançada de periodontite crónica com um aumento na reabsorção óssea. Têm mais citocinas que têm uma ação nos osteoclastos e, portanto, na reabsorção óssea. No mesmo estudo, foi demonstrado que nessas mesmas mulheres, algumas tomaram vitamina D e sofrem menos da periodontite crónica. (Jagelaviciene et al., 2018)

É necessário que a concentração de vitamina D esteja em um nível correto antes de qualquer cirurgia periodontal. De fato, após a cirurgia periodontal, há uma melhoria nos defeitos infra-ósseos quando os pacientes têm um nível correto de vitamina D. Se o paciente tem déficit de vitamina D, a cirurgia periodontal terá menos resultados no paciente no ano seguinte à cirurgia. (Bashutski et al., 2011)

A concentração de vitamina D também pode estar associada com outras doenças, incluindo osteonecrose. O último pode aparecer como resultado da toma de bisfosfonatos. A vitamina D ajuda na cicatrização óssea, e quando a pessoa tem déficit de vitamina D, a cicatrização óssea nos ossos da cavidade oral pode ficar comprometida. (Hokugo et al., 2010)

Osteonecrose das maxilares é uma doença que afeta osso da mandíbula e do maxilar. Tem muitas vezes uma etiologia medicamentosa (bifosfonatos e anticorpos monoclonais) que torna possível combater em particular a osteoporose. Persiste por mais de 8 semanas sem usar radioterapia. Existe uma ligação entre esta doença e a quantidade de vitamina D presente no organismo. De fato, quando sua quantidade é pequena, os efeitos da osteonecrose são amplificados. Tomar suplementos de vitamina D ajuda na concentração e combate osteonecrose. A vitamina D ajuda a corrigir a remodelação óssea durante o tratamento. Da mesma forma, é possível modificar a quantidade de alguns bio-marcadores relacionados com remodelação óssea, como a hormona da paratireoide e a osteocalcina, através da suplementação. Outras formas de medicamentos, como os glicocorticoides, podem causar osteonecrose dos maxilares. Estes medicamentos podem diminuir a biodisponibilidade da vitamina D, reduzindo a expressão do seu receptor VDR, o que afeta a remodelação óssea. Da mesma forma, doenças relacionadas com a falta de vitamina D, como osteomalacia, são fatores de risco para osteonecrose do maxilar. O último ponto importante, o nível da hormona da paratireoide (PTH) é ligada com o aparecimento desta osteonecrose. No entanto, o nível desta hormona também está intimamente relacionado com o da vitamina D. (Alejandro et al., 2018)

No estudo de Ormsby et al., em 2014, foi examinada a expressão genética do gene que codifica a enzima da vitamina D, o CYP27B1 e a expressão do gene que codifica os receptores para a vitamina D (VDR) no osso trabecular. Foram comparados com a expressão genética dos genes que codificam a remodelação óssea dos

osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e fatores de transcrição. O CYP27B1 permite a manutenção e proliferação dos osteoblastos e osteoclastos. Os resultados mostraram que há um grande número de relações genéticas entre o gene que codifica a vitamina D, o CYP27B1, o gene que codifica o receptor para a vitamina D e o gene que codifica os componentes do tecido ósseo. A relação é mais visível ao nível da reabsorção óssea. Existe, portanto, uma ligação entre a síntese da vitamina D, a resposta da vitamina D pelo seu receptor e os componentes de metabolismo e da remodelação óssea.

5.2. A ação na imunidade

“A 1,25(OH)₂D é vital para o sistema imunitário porque estimula a resposta imunológica não específica para combater doenças infecciosas”. (Jagelaviciene et al., 2018)

Existe uma ligação entre o risco de cárie e a concentração de vitamina D. Jimenez et al., em 2014, no seu estudo, usaram o estudo de Dunning em 1953, que avaliou a prevalência de cárie entre os soldados da Segunda Guerra Mundial, que foram expostos de maneira diferente à radiação UV dependendo da região onde foram estabelecidos. Os resultados mostraram que em latitudes mais altas, o risco de cárie é maior. A vitamina D tem um efeito sobre os peptídeos antimicrobianos (como a catelicidina), que são úteis na defesa contra as cáries.

A 1,25(OH)₂D é essencial no mecanismo de defesa da imunidade, pois a esta tende a unir-se aos receptores das células epiteliais e imunitárias da pele a partir do momento em que é formada. Ativa nestas células uma resposta direta da produção de proteínas para sintetizar junções Gap e junções fortes. Esta vitamina desempenha outros papéis importantes na imunidade, uma vez que ajuda os monócitos à sintetizar o peróxido de hidrogênio e tem um efeito sobre os peptídeos antimicrobianos, como β-defensiva e catelicidina LL-37 que secretam citocinas e quimosinas que regulam a proliferação celular. Estes peptídeos ajudam à sarar as feridas, especialmente após a cirurgia periodontal, e podem neutralizar as endotoxinas (como as das *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) responsáveis por doenças periodontais. (Jagelaviciene et al., 2018)

O epitélio da gengiva contém receptores de superfície, como o TLR, que são capazes de identificar as várias bactérias presentes na boca. Ativam genes que codificam células defensivas. É importante reforçar estas defesas antibacterianas. A vitamina D ajuda nas defesas, permitindo a formação do peptídeo LL-37, mas também um regulador de imunidade inata, TREM-1, capaz de inibir as bactérias presentes na cavidade oral. (McMahon et al., 2011)

A vitamina D tem um papel na regulação da resposta imunitária ou inata, uma vez que várias células diferentes (nomeadamente imunológicas) possuem receptores de vitamina D que convertem a 25(OH)D em 1,25(OH)₂D que é ativa para a imunidade celular. Esta molécula inibe a ação das interleucinas IL-1 β e TNF- α in vitro e in vivo que participam no aparecimento da periodontite, alterando a cicatrização de feridas e induzindo a reabsorção óssea. (Jimenez et al., 2014)

A 1,25(OH)₂D visa as células do sistema imunitário, particularmente linfócitos T e B, que tendem a agravar a doença periodontal através da produção de citocinas e imunoglobulinas. Este processo é excessivo, afetando a secreção de interleucinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α . Desempenham um papel importante durante a invasão bacteriana. (Jagelaviciene et al., 2018)

A vitamina D participa na imunidade, por desempenhar um papel na redução do desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas. Pode ter um impacto positivo e negativo na regulação de citocinas inflamatórias, em particular as interleucinas IL-2 e IL-12. (Nazemisalman et al., 2019)

A vitamina D tem também propriedades antibacterianas. Induz a formação de beta-defensivas e catelicidina LL-37 (peptídeo ativo antimicrobiano em bactérias *Gram-negativas* e *Gram-positivas*) e mediadores inatos às células da gengiva, que ajudam para combater a infecção e modular a resposta imunitária inata. Uma segunda propriedade é que tem uma atividade anti-inflamatória. Bloqueia a libertação de linfócitos T e B, mas também bloqueia a atividade pró-inflamatória das células auxiliares 1 e 17 (TH1 e TH17) que são linfócitos auxiliares que produzem interferon e interleucinas. (Krawiec, Dominiak, 2018) Em ratos, o gene CYP27B1 é importante, pois atua diretamente na transformação da vitamina D na sua forma ativa. Codifica a enzima que permite esta transformação. Quando este gene é desativado, há um aumento significativo da perda

óssea e da formação de citocinas pró-inflamatórias, o que leva o aparecimento da doença periodontal. (Gong et al., 2018)

No estudo De Filippis et al., em 2017, foi mostrado que a vitamina D reduz o número de bactérias (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) encontradas na cavidade oral e que são responsáveis por muitas doenças, inclusive a periodontite. A vitamina D também tem efeitos positivos sobre as células do ligamento periodontal que induz o humano- β -defensivo-3 capaz de modular as respostas das citocinas à bactéria *Porphyromonas gingivalis*. Este defensivo é produzido pelas células do epitélio gengival no fluido crevicular. A vitamina D é importante no fortalecimento das defesas naturais do epitélio gengival.

Menzel et al., em 2019, realizaram um estudo sobre ratos com hipovitaminose e ratos controle com níveis normais de vitamina D. Compararam os dois grupos após 6 semanas. Perda óssea alveolar, aumento de osteoclastos e inflamação gengival são observados em ratos com a hipovitaminose. Injetaram vitamina D nas suas células epiteliais e infectaram-nas com *Porphyromonas gingivalis*, a bactéria responsável pelas doenças periodontais. Estas células expressam duas hidroxilases diferentes (25-hidroxilases e 1- α -hidroxilase) que convertem a vitamina D 25(OH)D inativada na sua forma ativa 1,25(OH)₂D. Estas células, que contêm 1,25(OH)₂D, inibem a evolução das bactérias e a expressão de uma citocina, a IL-1 α , responsável por fenômenos inflamatórios e perda óssea. Além disso, os autores também aplicaram in vivo a vitamina D3 tópica inativa nas gengivas de ratos que têm níveis normais de vitamina D. Uma redução na IL-1 α também foi observada. Estas inibições podem ser observadas in vivo e in vitro. Os resultados do estudo mostram, portanto, que as células epiteliais gengivais humanas e animais convertem a vitamina D na sua forma ativa, a 1,25(OH)₂D, que possui efeito antibacteriano e que induz uma defesa imune inata contra patógenos nestas células. Portanto, será necessário no futuro desenvolver formas de vitamina D que sejam diretamente aplicáveis à gengiva como tratamento para doenças periodontais.

No estudo Hiremath et al., em 2013, foi demonstrado que o poder anti-inflamatório da vitamina D pode afetar diretamente a inflamação causada por doenças periodontais na gengiva. Este poder é seguro e eficaz contra inflamações. Várias doses de vitamina D foram avaliadas para definir a dose que fornece da melhor forma este efeito para a gengivite e chegaram a uma conclusão de 500 a 2000 UI.

A vitamina D, depois da sua activação, é distribuída no organismo através do sangue por ligação a uma proteína de transporte, DBP, também conhecida como o componente específico do grupo (Gc). Faz parte de uma família mutagénica e é sintetizada no fígado, rim, tecido adiposo e gónadas. É uma α_2 -globulina movendo-se no sangue e tem um peso molecular entre 52 e 59kDa. Permite a biodisponibilidade da vitamina D em todo o organismo. Também é encontrado na saliva e no fluido crevicular que lhe dá um papel na saúde periodontal. Esta proteína também desempenha um papel na imunidade, uma vez que ajuda a ativação de macrófagos, pode ligar-se à superfície de muitas células, como os neutrófilos, e ajuda no metabolismo ósseo. Este transportador foi detectado em grandes quantidades também em doenças respiratórias, cardiovasculares, tuberculose, sepsia, diabetes tipo 1, fibrose cística e outras. Os autores mostraram que uma pessoa que sofre de doença periodontal aumenta os níveis plasmáticos de 25(OH)D, para combater a inflamação, e do transportador de vitamina D. Mas nenhuma ligação foi verificada entre os dois aumentos nas concentrações. A vitamina D e o seu transportador, portanto, aumentam as concentrações em caso de doença periodontal, mas estes dois mecanismos são independentes um do outro. (Zhang et al., 2014)

5.3. Associação entre o polimorfismo do receptor da vitamina D e as doenças periodontais

“Vários determinantes genéticos podem desempenhar um papel no desenvolvimento da periodontite crónica por potencialmente modificar os componentes estruturais periodontais ou fatores reguladores das respostas inflamatórias.” (Nazemisalman et al., 2019)

O receptor da vitamina D, VDR, faz parte da família dos receptores nucleares. Tem vários papéis, mais numerosos do que os da própria vitamina D. Um dos mais importantes é o seu papel de mediador da inflamação, mas também é um ator importante nas vias relacionadas com o estrogênio, como uma ajuda nas vias do fator de crescimento semelhante à insulina, na diabetes e na inibição da formação dos carcinomas. (Valdivielso, Fernandez, 2006). As pesquisas mais recentes mostram o seu papel na preservação do tecido ósseo e esquelético e na homeostase do cálcio. Este receptor é regulado pelo meio ambiente (idade, poluição, exposição solar, dieta) e pela genética. Além disso, a forma 1,25(OH)₂D é capaz de regular e aumentar a expressão deste receptor. (Fathi et al., 2019)

O receptor VDR ajuda a vitamina D para realizar estas várias atividades. Está ligado a um retinóide ao nível do receptor X (RXR regulador do crescimento e da regulação das células) formando o heterodímero VDR/RXR. Desempenha um papel de fatores de transcrição, por se ligar aos genes-alvos e por permitir a sua transcrição. (Khammissa et al., 2018)

O receptor da vitamina D pode ter vários genes que o codificam. Este polimorfismo pode bloquear a vitamina D e pode estar associado à doença periodontal crónica. Além disso, a vitamina D é capaz de regular genes que codificam precisamente a morfologia dos ossos da cabeça, como o citocromo CYP2C8. Regula o metabolismo de vários medicamentos e pode resultar, quando sofre uma alteração, no aparecimento de osteonecrose dos maxilares. (Alejandro et al., 2018)

No estudo de Liu et al., de 2009, os autores citaram o estudo de Nibali et al., de 2008, no qual os autores revelaram a ligação entre a doença periodontal e o polimorfismo do receptor VDR. Descobriram que esta ligação está nas frequências do alelo “t” no polimorfismo do gene Taq1 e no alelo “F” do gene Fok1. Ambos os alelos estão em maior número em pacientes com doença periodontal.

No estudo de Nazemisalman, et al., em 2019, tentaram ver as ligações entre os polimorfismos mononucleicos do transportador de vitamina D, o VDBP, e doença periodontal; mas também quiseram perceber se existia uma ligação entre os polimorfismos mononucleicos do receptor da vitamina D, o VDR e a doença

periodontal. Este transportador principal é uma proteína ligada à vitamina D: o VDBP ou chamada GC-globulina. Participa no metabolismo e na formação da vitamina D, mas também ajuda para preservar a imunidade, permitindo a ativação de macrófagos e participando em reações de 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. A vitamina D é distribuída por todo o organismo e liga-se com vários sistemas usando um receptor nuclear, o VDR, que também é um fator de transcrição. Pode também ter polimorfismos mononucleicos que estão na forma: Apa1, Taq1 e Bsm1. Os resultados do estudo demonstraram que uma ligação é estabelecida entre Apa1 (polimorfismos mononucleicos de VDR), polimorfismos mononucleicos do principal transportador de vitamina D (VDBP) e a gravidade da periodontite crónica.

Estes resultados complementam o estudo conduzido por Song et al., em 2016, que demonstraram a ligação entre o polimorfismo do gene GC rs17467825-GG do transportador da vitamina D e a periodontite agressiva. Da mesma forma, concordam com outros estudos feitos por De Brito Junior, Caminaga, Trevilatto, De Souza, Barros em 2004, que demonstraram a ligação entre o polimorfismo do gene do receptor da vitamina D, o VDR, e a periodontite crónica. De fato, no estudo, mostraram que os polimorfismos Taq1 e Bsm1 estavam ligados a uma perda de inserções periodontais que é uma característica da doença periodontal.

O polimorfismo do receptor VDR está relacionado com um aumento na ocorrência de periodontite crónica quando há presença de fatores como tabagismo e consumo de álcool. O efeito anti-inflamatório da vitamina D é menos ativo e, portanto, há menos proteções contra o aparecimento de doenças inflamatórias. O complexo VDR/1,25(OH)₂D reduz a transcrição dos genes de mediadores inflamatórios, diminuindo o número de citocinas, prostaglandinas, metaloproteinases; subsequentemente diminuindo a inflamação. Pelo contrário, este mesmo complexo também é importante para a cura, por ajudar na diferenciação dos queratinócitos. (Khammissa et al., 2018)

O polimorfismo do receptor VDR tem impacto no nível sistémico, uma vez que pode ter consequências na inibição da carcinogénese em diversos tipos de cancro, como carcinoma de mama, da próstata, de intestino, leucemias e melanoma. (DeBorst et al., 2011)

No estudo de Fathi et al., em 2019, eles revelaram o fato de que os diferentes polimorfismos do receptor VDR ao nível dos fragmentos tinham um impacto na inibição da ocorrência de vários cancros, em particular o da cabeça e do pescoço. Małodobra-Mazur et al, em 2012, demonstraram que o fragmento rs2238135 do gene do receptor VDR, tinha uma correlação com o carcinoma da cavidade oral.

5.4. Ação na cavidade oral

A vitamina D é importante no combate à doença periodontal pelas suas diversas propriedades, tais como os seus efeitos anti-inflamatórios e antibacterianos e o seu mecanismo de manutenção do metabolismo ósseo. Faz parte do tratamento da periodontite. (Krawiec, Dominiak, 2018)

A vitamina D é essencial nos tecidos da cavidade oral, pois possui vários papéis que preservam a boa saúde e evitam o aparecimento de doenças periodontais, incluindo efeitos imunomoduladores ou antimicrobianos, efeitos na absorção de cálcio e preservação do metabolismo ósseo. (Jimenez, et al., 2014). Foi demonstrado que quando uma pessoa tem uma dose diária correta de vitamina D, ela reduz a prevalência de doenças periodontais, como gengivite e periodontite. (Jagelaviciene et al., 2018)

No estudo de Alshouibi, Kaye, Cabral, Leone, Garcia, em 2013, demonstraram a importância do consumo diário de vitamina D. De fato, mostraram através do seu estudo que quanto a dose diária de vitamina D à piorar, tanto mais o risco de doença periodontal aumenta. Os resultados mostraram que “a probabilidade de perda óssea alveolar moderada ou severa em seres humanos consumindo aproximadamente 800 UI/dia foi de 0,54 relativamente aos homens que consomem menos de 400 UI/dia.” Estes resultados provam que a vitamina D desempenha um papel importante na cavidade oral e especialmente no periodonto. Também destacam a importância de tomar suplementos orais de cálcio (1000 mg/dia) e vitamina D (400 UI/dia) que reduzem o

risco de doença periodontal ao longo do tempo. Estes suplementos só têm efeitos quando a doença está na fase inicial. A tomada de suplementos é de pouca utilidade no momento de uma cirurgia periodontal. Estes resultados também mostram a importância da dose diária e precoce de vitamina D. Uma deficiência deve ser corrigida para reduzir o risco de doença periodontal crónica.

Menzel et al., em 2019, realizaram um estudo em ratos com hipovitaminose e em ratos controlo com níveis normais de vitamina D. Compararam os dois grupos após 6 semanas. Constata-se uma reabsorção óssea alveolar nos ratos. (Figura 8) Aliás, um aumento nos osteoclastos em células epiteliais gengivais é analisado (Figura 9 e 10) e inflamações da gengiva são perceptíveis em ratos com hipovitaminose (Figura 11). Os resultados mostram que a falta de vitamina D tem um efeito direto sobre a gengiva e, portanto, permitem afirmar que a vitamina D tem um impacto real sobre o periodonto.

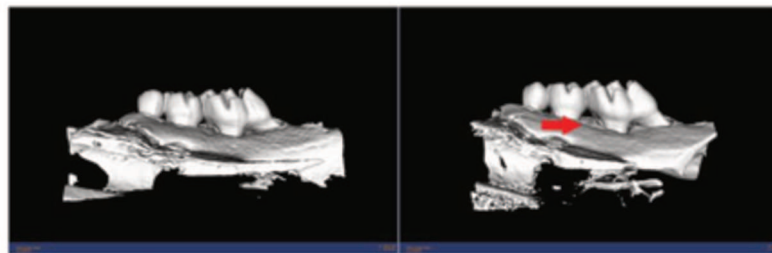


Figura 8: A reabsorção óssea alveolar nos ratos com hipovitaminose. *Activation of vitamin D in the gingival epithelium and its role in gingival inflammation and alveolar bone loss.* (Menzel et al., 2019)

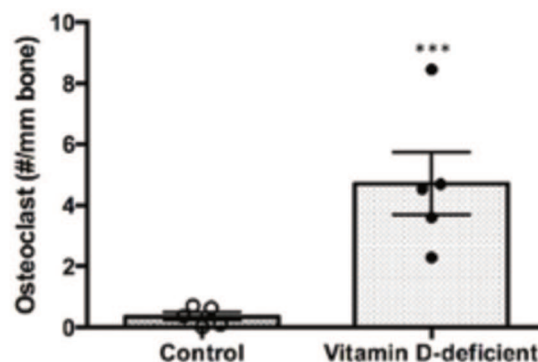


Figura 9: O aumento dos osteoclastos nos ratos com hipovitaminose. *Activation of vitamin D in the gingival epithelium and its role in gingival inflammation and alveolar bone loss.* (Menzel et al., 2019)

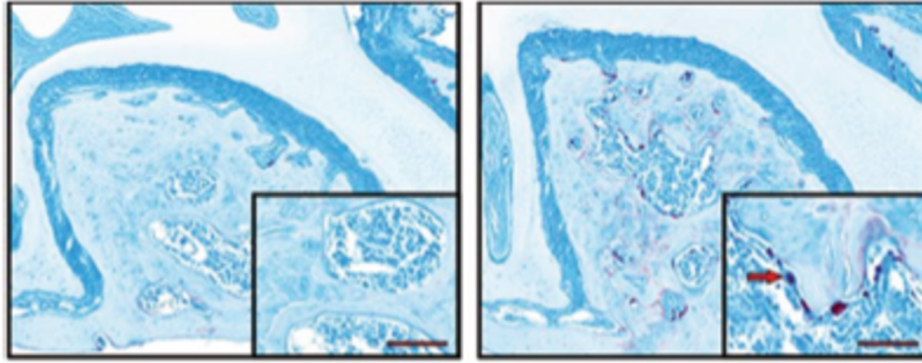


Figura 10: O aparecimento dos osteoclastos nos ratos com hipovitaminose. *Activation of vitamin D in the gingival epithelium and its role in gingival inflammation and alveolar bone loss.* (Menzel et al., 2019)

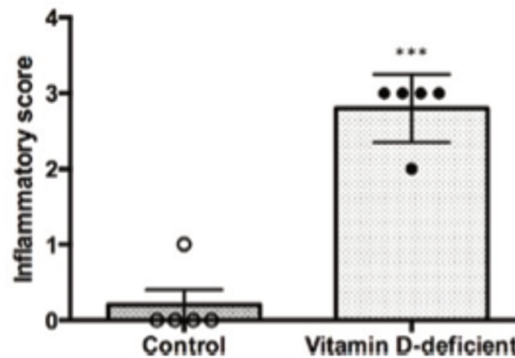


Figura 11: A inflamação da gengiva nos ratos com hipovitaminose. *Activation of vitamin D in the gingival epithelium and its role in gingival inflammation and alveolar bone loss.* (Menzel et al., 2019)

Esta vitamina também é essencial para a boa saúde do periodonto porque tem ações específicas. O mais importante é no metabolismo ósseo. Mas também tem uma ação importante nos outros componentes do periodonto. Permite que as células da gengiva se regenerem, para obter uma melhor cicatrização após a cirurgia do periodonto, para reduzir as inflamações da gengiva, e para aumentar as ações de defesa das células periodontais. (Jagelaviciene et al., 2018) O estudo de Neiva et al., De 2003, confirmou a importância de uma dieta rica em nutrientes, porque todos os diferentes nutrientes ajudam na cicatrização das feridas.

A vitamina D tem propriedades anti-inflamatórias que lhe permite agir ao nível da inflamação da gengiva. As análises do NHANES III mostram que os pacientes que tomam vitamina D têm 20% menos hemorragia periodontal do que pacientes com baixos níveis de vitamina D (Bashutski et al., 2011).

No mesmo estudo conduzido por NHANES III, Dietrich et al., mostraram, em 2004, que a insuficiência de vitamina D estava frequentemente relacionada com a perda de inserções periodontais. Quando a inflamação aguda ocorre no periodonto, há um aumento quantitativo na enzima 25-hidroxilase, o que aumenta a síntese de 25(OH)D. No nível periodontal, é 300 vezes maior do que a concentração no plasma. Por outro lado, se a inflamação é crónica, a concentração diminui. (Jagelaviciene et al., 2018)

O efeito anti-inflamatório da vitamina D é dose-dependente. Mais alta a dose é, mais forte e mais rápido é o efeito anti-inflamatório. O efeito anti-inflamatório da vitamina D é exercido para doses entre 500 UI e 2.000 UI. Este é dependente da dose de vitamina D. Abaixo da dose de 500 UI, o efeito anti-inflamatório não pode ser ativo. A vitamina D pode ser usada na prevenção da doença periodontal. (Hiremath et al., 2013)

Em um estudo de Liu et al., em 2009, foi revelada a relação existente entre o tratamento da doença periodontal e o défice de vitamina D. De fato, o alisamento radicular permite a redução das bolsas periodontais e, portanto, a redução da doença, tem um efeito negativo sobre o nível de vitamina D no nível local e sistémico.

No estudo de Bashutski et al., em 2011, foi mostrado que existia uma relação entre o sucesso da cirurgia periodontal com a dose óptima de vitamina D no sangue. Pacientes no estudo que tinham quantidade menor, tiveram uma taxa de recuperação mais baixa do que a dos pacientes com boa quantidade de vitamina D no plasma após a cirurgia periodontal. Em particular, eles conseguiram uma melhor recuperação da inserção periodontal e nível de sondagem. Eles também demonstraram que pacientes que eram deficientes antes da cirurgia e que receberam uma dose de suplementos (apenas por 6 semanas) tinham os mesmos resultados que pacientes com deficiência durante a cirurgia. Demora 3 meses para o nível de vitamina D se estabilizar no plasma. Portanto, é muito importante verificar o nível de vitamina D antes de qualquer cirurgia

periodontal. Recomenda-se que, em caso de baixa concentração, um suplemento seja melhor antes da cirurgia (mínimo 3 meses antes).

A vitamina D tem um papel, muito pouco conhecido, mas muito importante, pois tem influência na prevenção da cárie. Um estudo da Hujuel em 2013, mostrou que os suplementos de vitamina D podem reduzir a prevalência da cárie em quase 47%. O estudo também mostrou que a suplementação era eficaz em crianças com menos de 13 anos de idade. Além disso, a vitamina D tem uma correlação com algumas doenças, como a doença de Behçet, síndrome de Sjögren, estomatite e acromegalia.

No trabalho de Mangano F, Mortellaro, Mangano N e Mangano C, em 2016, foi proposto que a deficiência de vitamina D pode estar correlacionada com a perda de implantes e a falta de osteointegração. De fato, o risco de perda de implantes é 4 vezes maior em pacientes com hipovitaminose, por causa da fraqueza do metabolismo ósseo e da doença periodontal. Além disso, a vitamina D ajuda na osteoformação do osso peri-implantar após a colocação do implante. Mas os resultados não dizem se tomar suplementos ajuda na osteointegração dos implantes e se um nível baixo de vitamina D causa um grande risco de perda precoce dos implantes. Por isso, é necessário fazer mais estudos para demonstrar com certeza a ligação entre a falta de vitamina e a perda de implantes e poder usar essa vitamina na prevenção antes de cada cirurgia, a fim de obter os melhores resultados pós-operatórios.

Perayil et al., em 2015, no seu trabalho, conseguiram fazer um resumo das principais ações da vitamina D no periodonto no caso de uma doença periodontal (Figura 12). As três principais ações são a sua ação anti-inflamatória, a sua ação antibacteriana e a sua ação na formação do tecido ósseo. 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.

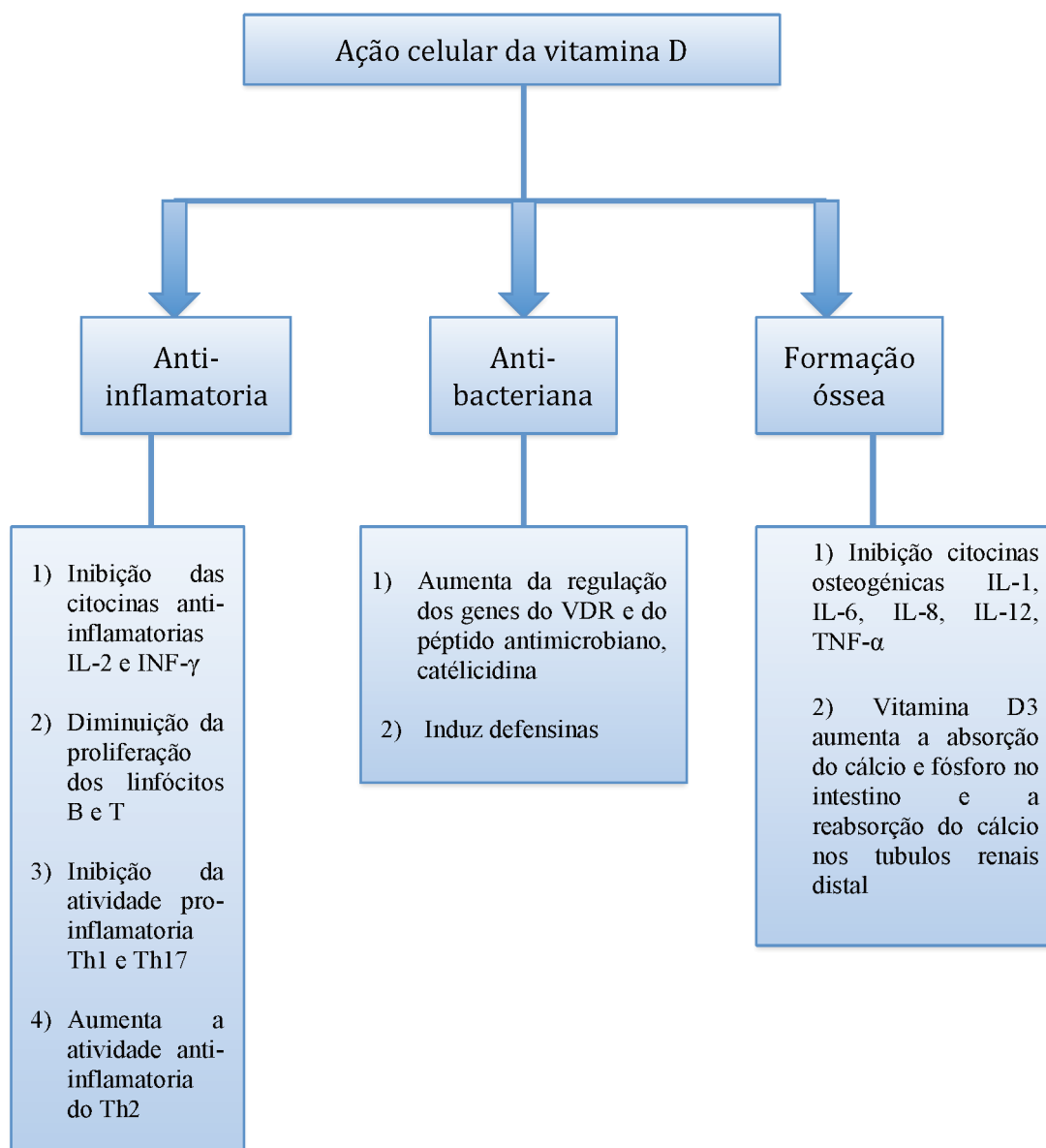


Figura 12: As principais ações da vitamina D no periodonto. *Influence of Vitamin D & Calcium Supplementation in the Management of Periodontitis* (Perayil et al., 2015)

5.5. Possíveis tratamentos e prevenções

No estudo de Skoczek-Rubińska et al., em 2018, os autores revelaram que o consumo de frutas e legumes por dia em todas as idades podia reduzir a prevalência da doença periodontal, mas também reduzir os sintomas da doença periodontal. Eles são antioxidantes e antibacterianos. Mirtilo e frutos silvestres são frutos que contêm vitamina D. Vegetais amarelos e verdes (espinafres, brócolos, ...) têm um efeito sobre as doenças periodontais. Outros alimentos como o couve branca têm um efeito anti-inflamatório como também alimentos ricos em fibras têm um efeito positivo sobre o

periodonto. Recomenda-se 5 porções por dia destes alimentos. Existem formas de frutas e legumes liofilizadas que podem ser prescritas para pessoas com dificuldades de mastigação.

A fim de evitar o risco de hipovitaminose crônica, recomenda-se tomar suplementos, também chamados “isoformas”. Eles não devem exceder a dose diária recomendada de vitamina D com o risco de causar efeitos secundários. A dose dos suplementos é característica das necessidades de cada indivíduo. Vêm em duas formas: vitamina D2 ou vitamina D3. Estudos mostraram que são eficazes. A única diferença é que o nível de 25(OH)D permanece mais alto com vitamina D3 do que com vitamina D2. (Alves et al., 2013)

A dose diária recomendada de vitamina D é de 800 UI/dia para os idosos. É necessário que esta dose seja respeitada por uma dieta e suplementos de vitamina D e cálcio, a fim de diminuir o risco de doenças periodontais e doenças ósseas. É um tratamento barato, fácil, eficaz e seguro. (Alshouibi et al., 2013).

A suplementação com cálcio e vitamina D é um possível tratamento para a hipovitaminose. Não cura completamente a doença periodontal, mas ajuda para melhorar os parâmetros clínicos da doença periodontal. Assim, podemos ver uma melhoria na altura da crista alveolar, na profundidade do sulco, nas zonas de furcas, nos índices gengivais e índices periodontais e na perda de ligamento. (Garcia et al., 2011)

Suplementos de vitamina D podem ser tomados de forma oral. São absorvidos e armazenados no organismo e têm um efeito rápido. Mas a suplementação é limitada, pois o aumento na concentração de 25(OH)D3 (vitamina D3) no sangue é restrito. O estudo de Menzel et al., em 2019, mostra uma nova forma tópica de suplementos de vitamina D3 diretamente aplicáveis na gengiva através de células epiteliais gengivais humanas. Esta aplicação tópica inclui a vitamina D3 inativa porque a forma ativa é muito variável e difícil de manter estável. As células epiteliais da gengiva têm a capacidade de transformar a forma inativa da vitamina D na sua forma ativa, capaz de induzir uma resposta a doença periodontal.

Um estudo realizado por Gui, Chen, Hu, Zhu e He em 2017 mostrou que quando os suplementos são administrados por injeção (intraperitoneal), os efeitos anti-inflamatórios são rapidamente visíveis nas doenças periodontais, mas os efeitos secundários da administração sistémica aparecem por um longo período de tempo. Estes efeitos ocorrem por causa das enzimas hidroxilases que atuam na formação da forma ativa da vitamina D presente no fígado e no rim.

No estudo de Alves et al., em 2013, os autores apresentam uma tabela de resumo das cinco formas ativas de suplementação presentes no mercado português (Tabela 5). O Colecalciferol e o Calcifediol (mais usadas), o Calcitriol, o Alfacalcidol e o Paricalcitol são encontrados. Cada uma destas formas tem uma dosagem específica, diferentes indicações, reações adversas (raras), contra-indicações e interações com outros medicamentos.

Tabela 6: Os fármacos disponíveis no mercado português. *Vitamina D—importância da avaliação laboratorial*, (Alves et al., 2013)

Fármacos disponíveis no mercado português,

Princípio ativo	Colecalciferol	Calcifediol	Calcitriol	Alfacalcidol	Paricalcitol
Nome comercial	Vigantol®	Dedrogyl®	Rocaltrol®	Etalpha®	Zemplar®
Forma farmacêutica	Sol. Oral 10 ml	Sol. Oral 10 ml	Cápsulas	Sol. Oral 10 ml Cápsulas	Sol. Injetável 1 ml Cápsulas
Dose e composição	0,5 mg/ml (1 ml = 30 gotas = 20.000 UI vit. D3)	0,15 mg/ml (1 ml = 30 gotas)	0,25 µg	2 µg/ml (sol. Oral) 0,25 µg, 0,5 µg ou 1 µg (cápsulas)	1 µg ou 2 µg (Cápsulas) 5 µg/ml (Sol. Injetável)
Indicações	Carência de vitamina D; osteodistrofia renal; hipoparatiroidismo; raquitismo				Prevenção e tratamento do hiperparatiroidismo associado à insuficiência renal crónica
Reações adversas	Hipervitaminose (anorexia, cansaço, cefaleias, náuseas e vômitos, diarreia, perda de peso, poliúria, sede, suores, vertigens, aumento das concentrações de cálcio e fosfatos no sangue e urina)				
Contraindicações e precauções	Hipersensibilidade às vitaminas do grupo D, hipercalcemia, hipercalcúria e calcificação metastática. Monitorizar o cálcio sérico, especialmente em doentes a tomar digitálicos ou insuficientes renais. Gravidez e aleitamento				Hipersensibilidade às vitaminas do grupo D, hipercalcemia. Monitorizar a paratormona, o cálcio e fósforo séricos. Gravidez e aleitamento
Interações	Digitálicos, tiazidas, anticonvulsivantes e antiácidos				Digitálicos, cetoconazol, colestiramina e antiácidos
Posologia	Ajuste individual da dose diária, dependendo da calcémia A ingestão total de cálcio não deve exceder os 800 mg/dia Dose inicial recomendada variável, dependendo da situação clínica e do grupo etário, com ajuste periódico após monitorização da calcémia				Dose muito variável, dependendo das concentrações da paratormona, do cálcio e fósforo séricos, da situação clínica e do grupo etário, com ajustes periódicos após a sua monitorização
Notas		O tratamento é limitado a 7 dias, salvo casos excepcionais	O seu uso requer cuidados especiais, incluindo a avaliação periódica do cálcio plasmático e o controlo adequado da ingestão de cálcio	A solução injectável só deverá ser administrada após sessões de hemodiálise	A via de administração habitual do medicamento é intravenosa através do acesso vascular durante a hemodiálise

Fonte: adaptado de *Prontuário Terapêutico*, Infarmed, edição 2011

No trabalho de Perayil et al., em 2015, suplementos de cálcio e vitamina D foram testados em pacientes com hipovitaminose. Observaram uma diminuição significativa no índice gengival, outros índices periodontais e um aumento na densidade óssea em pacientes tratados com suplementos. Demonstraram que os suplementos de

cálcio e vitamina D têm um efeito inibitório real na doença periodontal. Eles também são eficazes na restauração dos parâmetros periodontais. Eles podem ser usados em tratamentos preventivos não cirúrgicos. Segundo o estudo de Hiremath et al., em 2013, estes suplementos são um bom tratamento contra a gengivite graças à sua propriedade anti-inflamatória. A gengiva é, portanto, mais resistente e mais preservada de uma evolução na periodontite. O risco de perda dentária é menos importante.

No trabalho de Garcia et al., em 2011, os seus resultados demonstraram que para melhorar o estado periodontal quando a doença periodontal está moderada a severa, o tratamento periodontal convencional com o alisamento radicular e melhor higiene oral são eficazes se o paciente tiver tomado suplementos ou não. Mas mostraram que os suplementos ajudam para melhorar o estado periodontal mais significativamente ao contrario dos pacientes que não tomam suplementos de cálcio e vitamina D. De facto, o índice de hemorragia gengival, por exemplo, é menor em pessoas que tomam suplementos. Da mesma forma, como a vitamina D também tem um papel anti-inflamatório, as inflamações das gengivas são menos frequentes nesses pacientes. Cada vez mais estudos recentes destacam a vitamina D no papel de tratamento e prevenção de doenças, incluindo doença periodontal, mas também para ajudar a combater a cárie. (Jagelaviciene et al., 2018)

No estudo de 2016 da Avenell, Mak e O'Connell, identificaram 53 ensaios clínicos randomizados em 91 791 idosos. Demonstraram primeiro que suplementos de vitamina D sozinhos não podem prevenir fraturas ósseas. Devem sempre ser acompanhados por suplementos de cálcio para reduzir o risco de fratura. Também demonstraram que podia haver alguns efeitos secundários da ingestão excessiva de suplementos de cálcio e vitamina D, mas sem risco de morte. Entre estes efeitos secundários, hipercalcemia benigna pode ocorrer em pessoas que tomam suplementos de vitamina D, como o calcitriol. Pode também haver sintomas gastrointestinais e um aumento da insuficiência renal. Em outros estudos, os riscos de enfarto do miocárdio e acidente vascular cerebral com suplementos de cálcio e vitamina D são observados. Estes efeitos secundários têm uma prevalência muito baixa, mas podem ser mais graves em alguns indivíduos em risco, como pessoas com cálculos renais ou com doenças gastrointestinais. Por isso, é importante consultar um médico antes de tomar suplementos de vitamina D ou cálcio.

No estudo de Bashutski et al., em 2011, usam um agente anabólico, o teriparatide, este é usado no tratamento da osteoporose e contém vitamina D. Nos resultados do estudo, mostram que os pacientes que tomaram suplementos de teriparatide tiveram melhores resultados radiográficos após a cirurgia periodontal do que aqueles que não tomaram suplementos e que são deficientes. Isso sugere que os agentes anabólicos, tomados por via oral, teriam quantidades suficientes de vitamina D para promover a formação óssea.

A suplementação de vitamina D em crianças é igual à dos adultos. De fato, é útil no caso de deficiência, pois fortalece a densidade óssea. Mas não é necessário nas crianças que já têm níveis normais de vitamina D. A formação do osso da idade mais jovem é muito importante porque é esta densidade que define o nível do osso no curso da vida. Se a criança tiver baixos níveis de vitamina D, ela terá um nível ósseo mais baixo do que o normal. A suplementação é importante para aumentar esta densidade. (Winzenber et al., 2010)

É possível calcular a dose exata de suplemento necessária para cada paciente usando a fórmula de Groningen, onde $1 \text{ ng/mL} = 2,5 \text{ nmol/mL}$:

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

Suplementos são muitas vezes na forma de comprimidos e devem ser tomados após uma refeição para ter uma melhor absorção. (Krawiec, Dominiak, 2018)

Existem poucos alimentos no mundo que contêm vitamina D. Para compensar esta falta, os industriais enriquecem em vitamina D certos alimentos comumente usados em muitas preparações de refeições, como farinha, mas também em produtos usados na vida cotidiana como produtos lácteos, sumos e cereais. Esta vitamina D é assim usada como suplementos alimentares. Esta suplementação é cada vez mais praticada no mundo, principalmente nos países desenvolvidos, uma vez que o número de consumidores é muito maior do que na suplementação farmacêutica mais comum. (Alejandro et al., 2018)

Também é possível lutar contra a hipovitaminose todos os dias por ações simples. Por exemplo, no verão, recomenda-se sair para apanhar sol duas a três vezes por semana, porque a exposição dos membros superiores e inferiores é igual a uma dose de 3.000 UI de vitamina D3. Claro que esta dose varia com o clima e a altitude (Galvão et al., 2013)

6. Conclusão

A doença periodontal é muito prevalente no mundo. É uma inflamação que atinge os diferentes componentes do periodonto. Resulta de muitos fatores de risco, incluindo tabaco, álcool, genética, diabetes, má higiene oral. A principal causa é a presença de bactérias patogênicas no sulco periodontal. Começa com uma gengivite e pode tornar-se em periodontite quando atinge o osso alveolar. Caracteriza-se por hemorragia, profundidade à sondagem >3mm, vermelhidão, inchaço, exsudação e pode causar a perda de dentes e doenças sistêmicas.

A vitamina D é essencial para a saúde do homem. Apresenta-se em duas formas: vitamina D2 e D3. O seu funcionamento foi descoberto há muito tempo, mas nas últimas décadas, os cientistas têm tentado compreender melhor os seus vários benefícios para o nosso organismo. Eles descobriram muitos papéis importantes, como o seu efeito anti-inflamatório, o seu efeito antibacteriano e o seu efeito na formação do metabolismo ósseo. A vitamina D, portanto, tem um efeito benéfico sobre a fisiologia do organismo, mas também sobre a fisiologia periodontal. De fato, os seus principais efeitos permitem combater a doença periodontal inibindo os mediadores da inflamação, auxiliando na destruição de bactérias, remodelando os ossos e permitindo a recuperação dos parâmetros periodontais.

Esta vitamina não é sintetizada pelos seres humanos e pode estar sujeito a variações do seu teor ao longo do tempo. O risco de déficit afeta toda a população. Alguns grupos da população são ainda mais sensíveis a esta deficiência, principalmente os idosos, pessoas com osteoporose, obesos, grávidas e pessoas com doença renal crônica. Esta hipovitaminose tem muitas consequências ao nível sistémico, mas especialmente ao nível do periodonto. Pode então tornar-se um fator de risco agravante para a doença periodontal quando está em falta. Por outro lado, torna-se um fator de melhoria da doença periodontal quando está em concentração suficiente. É, portanto, essencial, como profissionais de saúde, conhecer os reais riscos causados pela deficiência desta vitamina e, portanto, saber detectar a hipovitaminose.

A vitamina D tem muitas propriedades para manter e preservar a saúde periodontal. Na dose óptima, ela desempenha muitos papéis no periodonto. Em primeiro ao nível do metabolismo de osso porque permite aumentar a densidade de osso, ajudar o mecanismo da reparação óssea e ajuda na osteointegração. Além disso, a vitamina D tem um papel na imunidade porque inibe a ação de células inflamatórias responsáveis pela inflamação gengival. Esta vitamina atua no organismo graças ao seu receptor, que também está relacionado com a doença periodontal. Ela também desempenha vários papéis na cavidade oral, como ajudar a sara as feridas.

Os cientistas dão muito valor a esta vitamina na prevenção de doenças periodontais. Os suplementos orais de cálcio e vitamina D já existem e devem ser prescritos em pacientes com deficiência. Além disso, o seu nível pode ser melhorado através de uma alimentação adequada e atividades ao ar livre. Os cientistas tentam desenvolver cada vez mais prevenções direcionadas no periodonto, como o estudo atual sobre a criação de uma suplementação tópica que será diretamente aplicável à gengiva.

Estudos sobre a vitamina D são constantemente realizados. Hoje em dia, esta vitamina é conhecida pelo seu papel essencial na prevenção de doenças periodontais. A vitamina D em valores normais contribui portanto para melhorar a saúde oral da população.

Bibliografia

- Adams, J. S., & Hewison, M. (2010). Update in vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(2), 471–478. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1773>
- Al Habashneh, R., Alchalabi, H., Khader, Y. S., Hazza'a, A. M., Odat, Z., & Johnson, G. K. (2010). Association Between Periodontal Disease and Osteoporosis in Postmenopausal Women in Jordan. *Journal of Periodontology*, 81(11), 1613–1621. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100190>
- Alejandro, I., Lorenzo-Pouso, Pérez-Sayáns, M., García, A., Carballo, J. (2018). Vitamin D supplementation: Hypothetical effect on medication-related osteonecrosis of the jaw. *Medical Hypotheses* 2018 <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.04.023>
- Alshouibi, E. N., Kaye, E. K., Cabral, H. J., Leone, C. W., & Garcia, R. I. (2013). Vitamin D and periodontal health in older men. *Journal of Dental Research*, 92(8), 689–693. <https://doi.org/10.1177/0022034513495239>
- 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>
- Aron, Champetier, Chevallier, Dabin, Dansette, Delay, ... Wigny. (1968). Livro Encyclopaedia, *Universalis Volume 16*.
- Avenell, A., Mak, J.C.S., & O'Connell D. (2014). Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(4), 2014–2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000227.pub4>
- Bashutski, J. D., Eber, R. M., Kinney, J. S., Benavides, E., Maitra, S., Braun, T. M., ... 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>
- Bogges, K. A., Espinola, J. A., Moss, K., Beck, J., Offenbacher, S., & Camargo Jr., C. A. (2010). Vitamin D Status and Periodontal Disease Among Pregnant Women. *Journal of Periodontology*, 82(2), 195–200. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100384>

- Boghossian, C.S., Dos Santos, M. M., Barreto, L. P. D. (2018). Nova classificação das periodontites adaptado do relatório de consenso do 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Revista Rede de Cuidados em Saúde* v.12, n.2 dez (2018) ISSN-1982-6451.
- Cashman, K. D., Dowling, K. G., Skrabáková, Z., Gonzalez-Gross, M., Valtueña, J., De Henauw, S., ..., Kiely, M. (2016). Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103:1033-44. Printed in USA. ©2016 American Society for Nutrition.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., ..., Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S1–S8. DOI: 10.1002/JPER.18-0157
- Chevallier, L. (2005) Livro Nutrition: principes et conseils. 2eme edition MASSON
- Dawson-Hughes, B., Mithal, A., Bonjour, J. P., Boonen, S., Burckhardt, P., Fuleihan, G. E. H., ... Yoshimura, N. (2010). IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International*, 21(7), 1151–1154. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1285-3>
- DeBorst, M.H., DeBoer, R.A., Stolk, R.P., Slaets, J.P., Wolffenbuttel, B.H., Navis, G. (2011). Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases? *Curr Drug Targets.* 2011;12(1):97-106.
- De Brito Junior, R. B., Scarel-Caminaga, R. M., Trevilatto, P. C., Souza, A. P., & Barros, S. P. (2004). Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene Are Associated With Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 75(8), 1090–1095. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.8.1090>
- De Filippis, A., Fiorentino, M., Guida, L., Annunziata, M., Nastro, 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>
- De-Regil, L.M., Palacios, C., Lombardo, L.K., Peña-Rosas, J.P. (2016). Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub3.

- Dietrich, T., Joshipura, K.J., Dawson-Hughes, B., Bischoff-Ferrari, H. A. (2004). Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr* 2004;80:108–13. Printed in USA. © 2004 American Society for Clinical Nutrition
- Do Amaral Bastos, J., Ferreira de Andrade, L. C., Ferreira, A. P., Barroso, E. de A., Daibert, P. de C., Barreto, P. L. de S., ... Bastos, M. G. (2013). Serum levels of vitamin D and chronic periodontitis in patients with chronic kidney disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 35(1), 20–26. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130004>
- Dunning JM. (1953). The influence of latitude and distance from seacoast on dental disease. *J Dent Res.* 1953; 32:811–829. [PubMed: 13118026] DOI:10.1177/00220345530320061001
- Erickson, L. (1997). Oral health promotion and pre-vention for older adults. *Dental Clinics of North America*, 41:727-750. 1997
- Fathi, N., Ahmadian, E., Shahi, S., Roshangar, L., Khan, H., Kouhsoltani, M., ... Sharifi, S. (2019). Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109(October 2018), 391–401. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.102>
- Frare, S.M., Limas, P.A., Albarello, F.J., Pedot, G., Régio, R.A.S. (1997). Terceira idade: Quais os problemas bucais existentes? *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas*, 51:573- 576. 1997.
- Galvão, L. O., Galvão, M. F., Matos, C., Reis, S., Mayana, C., & Batista, D. Á. (2013). Considerações atuais sobre a vitamina D. *Brasília Med*, 50(4), 324–332. <https://doi.org/10.14242/2236-5117.2014v50n4a227p324>
- Garcia, M.N., Hildebolt, C.F., Miley, D.D., Dixon, D.A., Couture, R.A., Anderson Spearie, C.L., ... Civitelli, R. (2011). One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011;82:25-32. doi:10.1902/jop.2010.100207.
- Gong, A., Chen, J., Wu, J., Li, J., Wang, L., Goltzman, D., & Miao, D. (2018). 1, 25-dihydroxyvitamin D deficiency accelerates alveolar bone loss independent of aging and extracellular calcium and phosphorus. *Journal of Periodontology*, 89(8), 983–994. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0542>

- Gui, B., Chen, Q., Hu, C., Zhu, C., & He, G. (2017). Effects of calcitriol (1, 25-dihydroxy-vitamin D₃) on the inflammatory response induced by H9N2 influenza virus infection in human lung A549 epithelial cells and in mice. *Virology Journal*, 14(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0683-y>
- Hiremath, V.P., Bhasker Rao, C., Naiak, V., & Prasad, K. V. V. (2013). Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: A dose response randomised controlled trial. *Indian Journal of Public Health*, 57(1), 29. <https://doi.org/10.4103/0019-557x.111365>
- Hoare, A., Soto, C., Rojas-Celis, V., Bravo, D. (2019). Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Hindawi Mediators of Inflammation* Volume 2019, Article ID 1029857, 14 pages <https://doi.org/10.1155/2019/1029857>
- Hokugo, A., Christensen, R., Chung, E. M., Sung, E. C., Felsenfeld, A. L., Sayre, J. W., ... Nishimura, I. (2010). Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(6), 1337–1349. <https://doi.org/10.1002/jbmr.23>
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D & Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357, 266–281. Retrieved from <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/15050-vitamin-d--vitamin-d-deficiency->
- Homik, J., Suarez-Almazor, M.E, Shea, B., Cranney, A., Wells, G.A., Tugwell, P. (2010). Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Review) Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cardiovascular Research*, (7), 2–4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000952>. Copyright
- Hujoel, P. P. (2013). Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: Systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 71(2), 88–97. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00544.x>
- Jagelavičienė, E., Vaitkevičienė, I., Šilingaitė, D., Šinkūnaitė, E., & Daugelaitė, G. (2018). The relationship between vitamin D and periodontal pathology. *Medicina (Lithuania)*, 54(3), 1–8. <https://doi.org/10.3390/medicina54030045>
- Jean, G., Souberbielle, J. C., & Chazot, C. (2017). Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*, 9(4), 1–15. <https://doi.org/10.3390/nu9040328>

- 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 Nutr.* April 2014;17(4):844-852. Doi: 10.1017/S1368980013000177.
- Khammissa, R. A. G., Ballyram, R., Jadwat, Y., Fourie, J., Lemme r, 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>
- 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>
- Lang, N.P., Lindhe, J. (2015). Clinical Periodontology and Implant dentistry. In Lindhe, J., Karring, T., Araújo, M., Anatomy of Periodontal Tissues. (pp. 3-48). *Sixth Edition, Wiley Blackwell*
- Lang, N.P., Lindhe, J. (2015). Clinical Periodontology and Implant dentistry. In Seymour, G.J., Tonetti, M.S., Mombelli, A. Aggressive Periodontitis. (pp. 418-448). *Sixth Edition, Wiley Blackwell*
- Lang, N.P., Lindhe, J. (2015). Clinical Periodontology and Implant dentistry. In Seymour, G.J., Trombelli, L., Berglundh, T. Pathogenesis of Gingivitis. (pp. 269-283). *Sixth Edition, Wiley Blackwell*
- Lips, P., Goldsmith, D., & de Jongh, R. (2017). Vitamin D and osteoporosis in chronic kidney disease. *Journal of Nephrology*, 30(5), 671–675. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0430-x>
- Liu, K., Meng, H., Tang, X., Xu, L., Zhang, L., Chen, Z., ... Lu, R. (2009). Elevated Plasma Calcifediol Is Associated With Aggressive Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 80(7), 1114–1120. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080675>
- Looker, A. C., Pfeiffer, C. M., Lacher, D. A., Schleicher, R. L., Picciano, M. F., & Yetley, E. A. (2008). Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *Ajcn.Nutrition.Org*, 25(5), 1988–1994. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26182>
- Malodobra-Mazur, M., Paduch, A., Lebioda, A., Konopacka, M., Rogolinski, J., Szymczyk, C., ... Dobosz, T. (2012). VDR gene single nucleotide polymorphisms and their association with risk of oral cavity carcinoma. *Acta Biochimica Polonica*, 59(4), 627–630.

- Mangano, F., Mortellaro, C., Mangano, N., & Mangano, C. (2016). Is Low Serum Vitamin D Associated with Early Dental Implant Failure? A Retrospective Evaluation on 1625 Implants Placed in 822 Patients. *Mediators of Inflammation*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5319718>
- Mariotti, A., Hefti, A. (2014). Defining periodontal health. *Oral Health* 2015, 15(Suppl 1):S6.
- McMahon, L., Schwartz, K., Yilmaz, O., Brown, E., Ryan, L. K., & Diamond, G. (2011). Vitamin D-mediated induction of innate immunity in gingival epithelial cells. *Infection and Immunity*, 79(6), 2250–2256. <https://doi.org/10.1128/IAI.00099-11>
- Menzel, L. P., Ruddick, W., Chowdhury, M. H., Brice, D. C., Clance, R., Porcelli, E., ... 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*, (January), 1–9. <https://doi.org/10.1111/jre.12646>
- Momentti, A. C., Estadella, D., & Pellegrini Pisani, L. (2018). Role of vitamin D in pregnancy and Toll-like receptor pathway. *Steroids*, 137(April), 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.07.009>
- Nazemialman, 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>
- Neiva, R. F., Steigenga, J., Al-Shammari, K. F., & Wang, H.-L. (2003). Effects of specific nutrients on periodontal disease onset, progression and treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(7), 579–589. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12834494>
- Nibali, L., Parkar, M., D’Aiuto, F., Suvan, J. E., Brett, P. M., Griffiths, G. S., ... Tonetti, M. S. (2008). Vitamin D receptor polymorphism (-1056 Taq-I) interacts with smoking for the presence and progression of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(7), 561–567. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01233.x>

- Ormsby, R. T., Findlay, D. M., Kogawa, M., Anderson, P. H., Morris, H. A., & Atkins, G. J. (2014). Analysis of vitamin D metabolism gene expression in human bone: Evidence for autocrine control of bone remodelling. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 144(PART A), 110–113. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.016>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ..., 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. *J.Periodontol*, 2018;89(Suppl 1):S173–S182. DOI: 10.1002/JPER.17-0721
- Penoni, D. C., Leão, A. T. T., Fernandes, T. M., & Torres, S. R. (2017). Possíveis ligações entre a osteoporose e a doença periodontal. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(3), 270–273. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.12.002>
- Perayil, J., Menon, K.S., Kurup, S., Thomas, A.E., Fenol, A., Vylloppillil, R., ... Megha, S. (2015). Influence of Vitamin D & Calcium Supplementation in the Management of Periodontitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015 Jun, Vol-9(6): ZC35-ZC38 DOI: 10.7860/JCDR/2015/12292.6091
- Pereira-Santos, M., Costa, P. R. F., Assis, A. M. O., Santos, C. A. S. T., & Santos, D. B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(4), 341–349. <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
- Savastano, S., Barrea, L., Savanelli, M. C., Nappi, F., Di Somma, C., Orio, F., & Colao, A. (2017). Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 215–225. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9410-7>
- Shinkai, R. S. A., & Del Bel Cury, A. A. (2005). O papel da odontologia na equipe interdisciplinar: contribuindo para a atenção integral ao idoso. *Cadernos de Saúde Pública*, 16(4), 1099–1109. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2000000400028>
- Skoczek-Rubińska, A., Bajerska, J., & Menclewicz, K. (2018). Effects of fruit and vegetables intake in periodontal diseases: A systematic review. *Dental and Medical Problems*, 55(4), 431–439. <https://doi.org/10.17219/dmp/99072>

- Song, W., Wang, X., Tian, Y., Zhang, X., Lu, R., & Meng, H. (2016). GC Gene Polymorphisms and Vitamin D-Binding Protein Levels Are Related to the Risk of Generalized Aggressive Periodontitis. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/5141089>
- Valdivielso, J. M., & Fernandez, E. (2006). Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica Chimica Acta*, 371(1–2), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.02.016>
- Van Schoor, N. M., Visser, M., Pluijm, S. M. F., Kuchuk, N., Smit, J. H., & Lips, P. (2008). Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone*, 42(2), 260–266. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.002>
- Vieth, R. (2007). Vitamin D toxicity, policy, and science. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1359/jbmr.07s221>
- Wang, C.W. (Jeff) McCauley, L.K. (2016). Osteoporosis and Periodontitis. *Curr Osteoporos Rep*. 2016 December ; 14(6): 284–291. doi:10.1007/s11914-016-0330-3.
- Winzenberg, T.M., Powell, S., Shaw, K.A., Jones, G. (2010). Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010*, Issue 10. Art. No.: CD006944. DOI: 10.1002/14651858.CD006944.pub2.
- Yang, H., Xiao, L., Zhang, L., Deepal, S., Ye, G., & Zhang, X. (2017). Epidemic trend of periodontal disease in elderly Chinese population, 1987-2015: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(March), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep45000>
- Yazbek, M. A., & Marques Neto, J. F. (2008). Osteoporose e outras doenças osteometabólicas no idoso TT - Osteoporosis and other metabolic bone diseases in older people. *Einstein* (São Paulo), 6(supl.1), S74–S78. Retrieved from http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/749-Einstein_Suplemento_v6n1_pS74-78.pdf
- Zhang, X., Meng, H., Xu, L., Zhang, L., Shi, D., Feng, X., ... Chen, Z. (2014). Vitamin D-Binding Protein Levels in Plasma and Gingival Crevicular Fluid of Patients with Generalized Aggressive Periodontitis. *International Journal of Endocrinology*, 2014, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/783575>

