



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D SOBRE A DOENÇA PERIODONTAL

Antoine RITAINE

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, julho de 2023

Antoine RITAINE

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)**

A INFLUENCIA DA VITAMINA D SOBRE A DOENÇA PERIODONTAL

Trabalho realizado sob a Orientação de
Mestre Francisco José Vieira de Magalhães

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer o meu professor coordenador o Mestre Francisco José Vieira de Magalhães pela sua preciosa ajuda na elaboração desta dissertação. Agradeço também a todos os professores que durante meus estudos me prepararam com grandes habilidades para meu futuro trabalho.

Além disso gostaria de agradecer aos meus pais e minha irmã, que sempre me apoiaram e sem os quais eu não estaria aqui hoje. O seu apoio tem sido incondicional, tanto nos meus sucessos como nos meus fracassos, e ficar-lhes-ei eternamente grato.

Agradeço aos meus colegas de quarto e amigos, Maxime, Lucas, Charles e Mathis, com quem pude crescer e divertir-me durante estes cinco anos, são os melhores amigos que se pode ter.

Agradeço também à minha namorada pelo seu apoio durante este último ano de estudo e por todos estes bons momentos passados juntos.

Por fim, gostaria de agradecer a todos os amigos que não consegui mencionar e que fizeram que estes últimos cinco anos corresseem tão bem.

RESUMO

Introdução: As doenças periodontais são problemas inflamatórios complexos que afetam os tecidos que rodeiam e sustentam os dentes. Recentemente, tem havido um interesse crescente em compreender o papel dos níveis sanguíneos de vitamina D em condições inflamatórias, como tuberculose, artrite e doença periodontal.

Objetivo: Estudar a relação entre a doença periodontal e a vitamina D. Verificar se a vitamina D tem um potencial papel a desempenhar no tratamento da doença periodontal.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed (via National Library of Medicine) entre 2013 e 2023 de idioma inglês.

Resultados: A pesquisa inicial resultou na identificação de 169 estudos. Destes, 152 foram eliminados por não obedecerem aos critérios de inclusão. Dos 17 restantes, selecionados pelo título e abstract, e cumprindo os critérios de elegibilidade foram incluídos no estudo.

Discussão: Existem razões válidas para supor que a vitamina D desempenha um papel significativo na redução do risco de periodontite. É bem conhecido que a vitamina D aumenta a absorção de cálcio e protege a resistência óssea, e os efeitos sistêmicos dessa proteína também beneficiariam o osso alveolar.

Conclusão: Os resultados sugerem que a vitamina D pode ter um efeito protetor contra a periodontite, mas são necessárias mais pesquisas para confirmar esses achados e entender melhor a relação entre a vitamina D e a saúde periodontal.

Palavras-Chave: "*Periodontal Index*"; "*Periodontal Diseases*"; "*Periodontium*"; "*Gingiva*"; "*Vitamin D*"; "*Vitamin D Deficiency*".

ABSTRACT

Introduction: Periodontal diseases are complex inflammatory conditions that affect the tissues that surround and support the teeth. Recently, there has been increasing interest in understanding the role of blood levels of vitamin D in inflammatory conditions such as tuberculosis, arthritis and periodontal disease.

Objectives: To study the relationship between periodontal disease and vitamin D. To see if vitamin D has a potential role to play in the diagnosis and treatment of periodontal disease.

Material and Methodes: A bibliographic search was carried out in the PubMed database (via the National Library of Medicine) between 2013 and 2023 in the English language.

Results: The initial search resulted in the identification of 169 studies. Of these, 152 were eliminated for not meeting the inclusion criteria. Of the remaining 17, selected by title and abstract, and meeting the eligibility criteria, they were included in the study.

Discussion: There are valid reasons to assume that vitamin D plays a significant role in reducing the risk of periodontitis. It is well known that vitamin D increases calcium absorption and protects bone strength, and the systemic effects of this protein would also benefit alveolar bone.

Conclusion: The results suggest that vitamin D may have a protective effect against periodontitis, but more research is needed to confirm these findings and better understand the relationship between vitamin D and periodontal health.

Keywords: "*Periodontal Index*"; "*Periodontal Diseases*"; "*Periodontium*"; "*Gingiva*"; "*Vitamin D*"; "*Vitamin D Deficiency*".

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	4
3.1. Protocolo desenvolvido.....	4
3.2. Pergunta Pico	4
3.3. Estratégia PICO.....	4
3.4. Estratégia de pesquisa	5
3.5. Critérios de inclusão	5
3.6. Critérios de exclusão	5
3.7. Seleção de dados.....	5
4. RESULTADOS.....	6
5. DISCUSSÃO.....	14
6. CONCLUSÃO	22
7. BIBLIOGRAFIA.....	23

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estratégia PICOS 4

Tabela 2: Dados relevantes recolhidos dos estudos selecionados..... 8

LISTA DE ABREVIATURAS

- DP - Doença periodontal
- PTH - Hormona da paratiroide
- RAR - Raspagem e alisamento radicular
- ROC - característica de operação relativa
- GEC - Células epiteliais gengivais
- AL –perda de inserção
- PI - índice de placa
- GI - índice gengival
- PPD – Profundidade de sondagem
- CAL – Nível de inserção clínico
- DMO – Densidade mineral óssea
- DP - doença periodontal
- VD3 - 1,25-diidroxivitamina D
- SEM – Microscópio eletrónico de varredura
- NLRP3 - NLR contendo domínio pirina 3
- VD - vitamina D
- PD - profundidade de sondagem
- VDS - suplementação de vitamina D

1. INTRODUÇÃO

As doenças periodontais são problemas inflamatórios complexos que afetam os tecidos que rodeiam e sustentam os dentes. Embora as bactérias sejam necessárias para o início dessas doenças, a sua gravidade e progressão são influenciadas por diversos fatores de risco, como idade, condições de saúde geral, tabagismo e predisposição genética. Algumas condições sistêmicas, como diabetes Mellitus, afetam a resposta do organismo ao desafio bacteriano, tornando-o mais suscetível à doença. Recentemente, tem havido um interesse crescente em compreender o papel dos níveis sanguíneos de vitamina D em condições inflamatórias, como tuberculose, artrite e doença periodontal. ⁽¹⁾

A vitamina D é uma vitamina solúvel em gordura que pode ser produzida pelo organismo humano quando a pele é exposta à luz solar adequada. Diferentemente de outras vitaminas, a vitamina D pode ser sintetizada internamente, sendo essencial para regular o metabolismo do cálcio, fósforo e o nível de paratormônio, desempenhando um papel crucial na saúde óssea. Além disso, a vitamina D possui associações benéficas com condições como osteoporose, hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes e cancro, pois atua como um regulador das respostas inflamatórias. ⁽²⁾

No entanto, a deficiência de vitamina D é amplamente prevalente, afetando aproximadamente um bilhão de pessoas em todo o mundo. ⁽²⁾

Esta vitamina D desempenha um papel na saúde dos tecidos periodontais, embora os mecanismos exatos ainda não sejam completamente compreendidos. Estudos demonstraram que a vitamina D estimula a produção de peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina e a defensina, que auxiliam na defesa contra infecções. Essas proteínas são encontradas nas células da gengiva e ajudam a reduzir a quantidade de bactérias na cavidade oral. A presença de elementos de resposta à vitamina D nas regiões promotoras desses peptídeos indica o papel da vitamina D na regulação da sua expressão. ⁽³⁾

A catelicidina e a defensina são peptídeos antibióticos naturalmente presentes na boca e desempenham um papel na proteção contra patógenos. Eles possuem atividade antimicrobiana contra bactérias, fungos e vírus. A expressão desses peptídeos é regulada de forma positiva pelos patógenos relacionados à doença periodontal, destacando seu papel na proteção dos tecidos periodontais contra as bactérias presentes na placa dentária. ⁽³⁾

Além da sua importância para a saúde periodontal, a vitamina D também desempenha um papel crucial na modulação do sistema imunológico, diferenciação celular e inibição da proliferação. ⁽³⁾

Estudos anteriores mostraram uma associação inversa entre a ingestão de vitamina D e o desenvolvimento da doença periodontal. Acredita-se que a vitamina D desempenhe um papel importante na redução do risco de periodontite. Isso ocorre porque a vitamina D aumenta a absorção de cálcio e fortalece a resistência óssea, o que beneficia o osso alveolar afetado pela doença. Além disso, a vitamina D tem efeitos locais, como a produção de proteínas antibacterianas e a inibição de mediadores inflamatórios que contribuem para a reabsorção óssea. Essas ações são particularmente relevantes na doença periodontal. ⁽⁴⁾

No entanto, obter vitamina D adequada por meio da exposição solar é difícil devido a vários fatores, como o uso de protetor solar, roupas, idade, poluição e limitações nas atividades ao ar livre. Isso resulta em uma alta prevalência de deficiência de vitamina D, especialmente em regiões de altas latitudes. Portanto, a suplementação de vitamina D é geralmente necessária para alcançar níveis adequados dessa vitamina. ⁽⁴⁾

Em suma, existe um interesse crescente na compreensão dos mecanismos de ação da vitamina D no uso na prática clínica de medicina dentária. Pelo que, considero importante avaliar retrospectivamente o efeito a longo prazo desta a fim de descobrir mais sobre o efeito geral do seu uso na prática clínica.

2. OBJETIVOS

- **Objetivo geral:**

Estudar a relação entre a doença periodontal e a vitamina D.

- **Objetivo secundário:**

Verificar se a vitamina D tem um potencial papel a desempenhar no tratamento da doença periodontal.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O nosso estudo aplicou o método de uma revisão sistemática, de forma a proporcionar uma síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática.

3.1. Protocolo desenvolvido

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com a lista de recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews*) e um fluxograma de quatro etapas (identificação, seleção, elegibilidade e inclusão).

3.2. Pergunta Pico

Com vista a decompor e organizar o objeto de estudo, através de questão de investigação estruturada, foi utilizada a metodologia PICO (Patient or problem, Intervention, Control or Comparison, Outcome), dando origem à seguinte pergunta:

- Existe influência da vitamina D no diagnóstico e tratamento na doença periodontal?

3.3. Estratégia PICO

Como ponto de partida desta revisão, foi formulada uma questão, segundo a estratégia PICOS "*Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study design* (Tabela 1).

Tabela 1: Estratégia PICOS

População	Pacientes com periodontite
Intervenção	Suplementação com vitamina D
Comparação	Deficiência ou sobredosagem da vitamina D em pacientes com Periodontite
Desfecho do procedimento	Influência da vitamina D na doença periodontal

3.4. Estratégia de pesquisa

- Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed (via National Library of Medicine) entre 2013 e 2023 de idioma inglês. A pesquisa utilizou palavras-chave MeSH Terms "Periodontal Index"; "*Periodontal Diseases*"; "*Periodontium*"; "*Gingiva*"; "*Vitamin D*"; "*Vitamin D Deficiency*".
- Os algoritmos utilizados para a pesquisa avançada na base de dados utilizada que incluíram a combinação das palavras-chaves, implementando os operadores booleanos (AND) e (OR) seguinte forma: (("Periodontal Index" OR "Periodontal Diseases") OR "Periodontium") OR "Gingiva") AND ("Vitamin D" OR "Vitamin D Deficiency").

3.5. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram artigos escritos em inglês, publicados nos últimos 10 anos, até janeiro de 2023, de modo a reunir todos os estudos prospectivos e retrospectivos e ensaios clínicos sobre o tema desta revisão sistemática integrativa.

3.6. Critérios de exclusão

São excluídos desta revisão sistemática integrativa os artigos não relacionados com o tema principal, artigos publicados há mais de 10 anos e artigos sem resumo e texto completo, estudos *in vitro* ou realizados em animais, artigos de revisão e revisões sistemáticas e meta-análise.

3.7. Seleção de dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos e organizados em forma de tabela (Autor, Ano, Objetivo, Tipo de estudo, Amostra, Resultados) (**Tabela 2**).

4. RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica identificou um total de 169 artigos na base de dados PubMed. Foram excluídos 122 por não cumprirem os critérios de inclusão. Os 47 estudos potencialmente relevantes foram avaliados. Destes estudos, 24 foram considerados como irrelevantes, não estavam disponíveis com texto completo e, portanto, excluídos. No final, foram selecionados 17 artigos que foram incluídos na presente revisão (Figura 1).

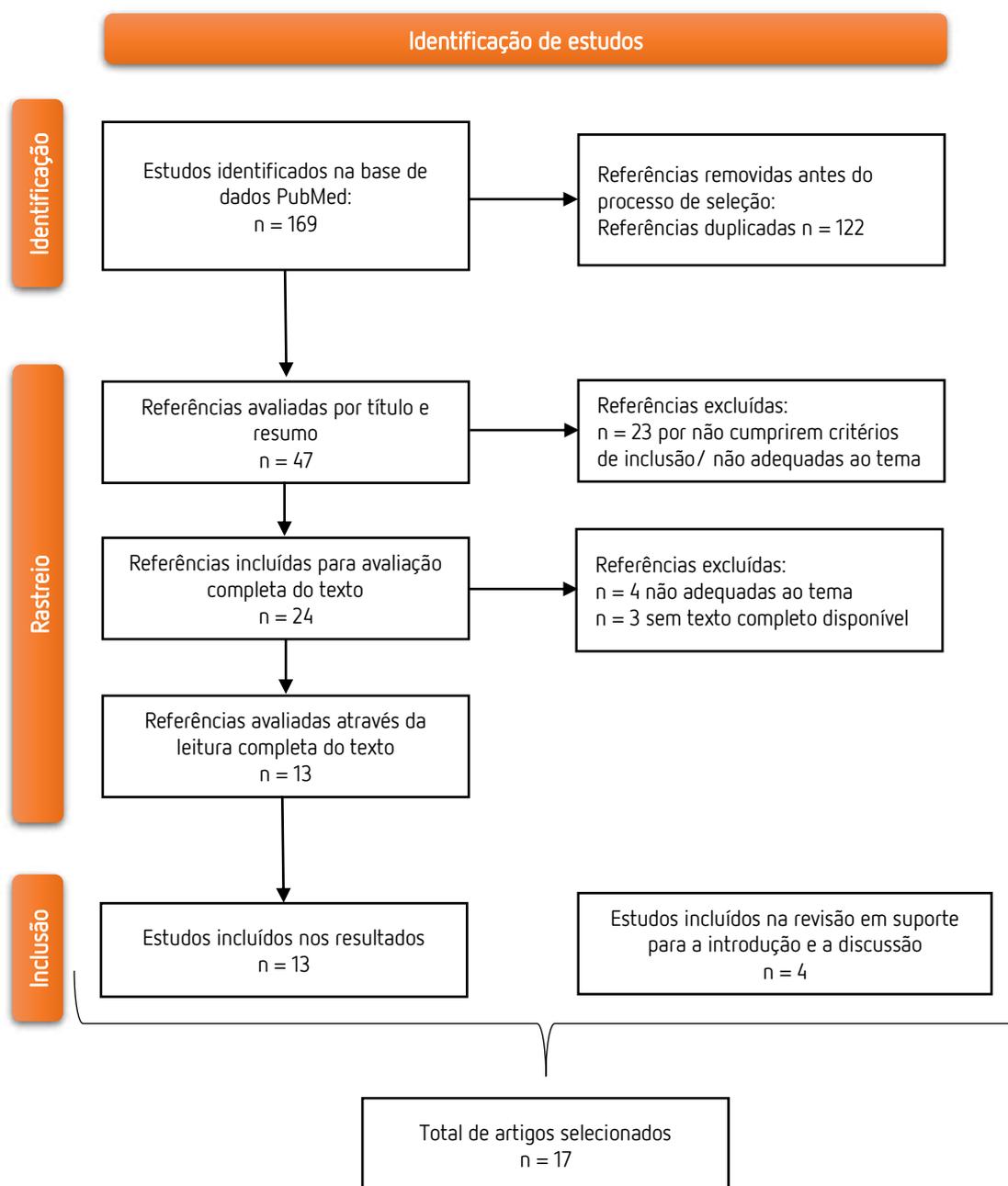


Figura 1: Diagrama de fluxo PRISMA.

Os resultados mais pertinentes encontrados em cada estudo foram extraídos e subsequentemente organizados numa tabela de forma a proporcionar uma análise mais simplificada (**Tabela 2**)

Tabela 2: Dados relevantes recolhidos dos estudos selecionados.

Autor / Ano	Tipo de estudo	Objetivo	População	Comparação	Follow up	Resultados	Conclusões
Aydin T et al. 2022 (5)	Estudo caso-controle	Investigar a relação entre os níveis de 25-hidroxitamina D total, livre e biodisponível e a periodontite.	n =39	Se existe relação entre 25-hidroxitamina D total, livre e biodisponível e a periodontite estadio III.	4 Semanas	Os níveis de 25 hidroxitamina D total, 25-hidroxitamina D biodisponível e 25-hidroxitamina D livre foram significativamente menores no grupo de periodontite do que no grupo de controle saudável (< 0,001). Na análise de regressão logística, uma correlação significativa foi observada entre a 25-hidroxitamina D total e a periodontite ($p < 0,001$).	Existe uma relação entre os níveis de 25-hidroxitamina D total, livre e biodisponível e a periodontite. Foi demonstrado que a determinação dos níveis de 25-hidroxitamina D livre e biodisponível não oferece vantagens adicionais em termos da relação entre periodontite e vitamina D.
Mishra SM et al. 2022 (6)	Estudo clínico randomizado de caso-controle	Avaliar e comparar os parâmetros clínicos e laboratoriais da suplementação oral de vitamina D como adjuvante à raspagem e alisamento radicular e avaliar a densidade mineral óssea por ultrassom qualitativo em pacientes com periodontite crónica.	n = 40	Comparar e avaliar se existe relação nos parâmetros clínicos e laboratoriais da suplementação oral de vitamina D como adjuvante à raspagem e alisamento radicular	6 Semanas	A comparação entre grupos dos parâmetros clínicos: índice de placa (PI), índice gengival (GI), sondagem a profundidade do bolsão (PPD) e nível de apego clínico (CAL) mostrou significância estatística. A comparação Intra grupo dos parâmetros clínicos desde o início até 6 semanas mostrou uma redução estatisticamente significativa em ambos os grupos. O nível médio de densidade mineral óssea nos grupos de controle e teste demonstrou uma Média pontuação de -1,3 e -1,21, respetivamente. Os níveis médios de vitamina D foram 27,8460 e 28,1020 para os grupos de teste e controle, respetivamente, o que foi estatisticamente insignificante ($p = 0,705$) e aqueles em intervalos de seis semanas melhoraram para 31,3650 e 28,0240, que foram estatisticamente significativos ($p \leq 0,001$).	Pode-se afirmar que existe uma relação positiva entre periodontite e osteopenia que pode agravar a destruição periodontal. Todos os casos de periodontite devem, portanto, ser avaliados para Densidade mineral óssea (DMO) e suplementados com vitamina D3 em dosagem e tempo apropriados para tratar ambas as doenças

Autor / Ano	Tipo de estudo	Objetivo	População	Comparação	Follow up	Resultados	Conclusões
Zhou F et al. 2021 (7)	Estudo transversal	Explorar a relação entre 25(OH)D e periodontite severa	n = 2,928	Comparar e avaliar se existe relação entre a vitamina D e a periodontite severa.	1 Ano	A 25(OH)D sérica mostrou uma associação significativamente negativa com periodontite grave após o ajuste de todas as variáveis (OR 0,75, IC 95% 0,63 – 0,89). Além disso, a periodontite severa tem uma relação não linear com a 25(OH)D sérica, cujo ponto de inflexão foi 102 (nmol/L). No lado esquerdo do ponto de inflexão (25(OH)D ≤ 102 nmol/L), o tamanho do efeito foi de 0,98 e o IC de 95% foi de 0,98 – 0,99 (25(OH)D por incrementos de 1 nmol/L). No lado direito do ponto de inflexão (25(OH)D > 102 nmol/L), o tamanho do efeito foi de 0,99 e o IC de 95% foi de 0,98 – 1,01. A análise de subgrupo mostrou mudanças pronunciadas em brancos não hispânicos, consumo de álcool, diabetes e plano de saúde.	O soro 25 (OH) D em relação à periodontite grave é não linear em nosso estudo. Quando o soro 25 (OH) D é inferior a 102 nmol/L, o soro 25 (OH) D está negativamente associado à periodontite grave.
Costantini E et al. 2020 (8)	Estudo observacional	Avaliar simultaneamente os mediadores inflamatórios e os níveis de vitamina D na saliva em pacientes periodontais para melhor entender seu papel na doença periodontal.	n = 42	Comparar e avaliar se existe relação entre níveis salivares de TGFβ, IL-35, MMP9 e IL-17A e os níveis de 25(OH)D3	6 Meses	Um aumento nos níveis salivares de TGFβ, IL-35, MMP9 e IL-17A e uma redução em 25(OH)D3 níveis foram observados em pacientes periodontais em relação aos controles saudáveis. O presente estudo revelou correlação positiva significativa entre citocinas e correlação altamente negativa entre 25(OH)D3 e níveis de citocinas salivares.	Mais estudos são necessários para entender melhor se a avaliação de citocinas salivares e vitamina D pode representar uma nova abordagem para detecção e prevenção de doenças progressivas, como a doença periodontal (DP).
Menzel LP et al. 2020 (9)	Estudo experimental	Delinear ainda mais o mecanismo pelo qual a vitamina D aumenta a defesa inata contra o desenvolvimento da doença periodontal.	n= 10	Comparar e avaliar a restrição da vitamina D na dieta e relacionar com a manifestação da doença periodontal.	6 Semanas	A restrição dietética de vitamina D levou à perda óssea alveolar e aumentou a inflamação na gengiva no modelo de camundongo. Em células epiteliais gengivais (GEC) humano primário e linhas celulares humanas estabelecidas, tratamento de GEC com 1,25(OH)2D3 inibe o crescimento intracelular de P. gingivalis. GEC expressou duas 25-hidroxilases (CYP27A1 e	A deficiência de vitamina D em rato contribui para a DP, recapitulando a associação observada em humanos e fornece um modelo único para estudar o desenvolvimento da DP. A vitamina D aumenta a atividade do GEC contra a invasão de

Autor / Ano	Tipo de estudo	Objetivo	População	Comparação	Follow up	Resultados	Conclusões
						<p>CYP2R1), bem como 1-α hidroxilase, permitindo a conversão da vitamina D em 25(OH)D₃e 1,25(OH)2D₃. Aplicação tópica de vitamina D₃e 1,25(OH)2D₃à gengiva de camundongos levou à rápida inibição da expressão de IL-1α, uma citocina pró-inflamatória proeminente associada à inflamação, que também exibiu uma redução de mais de duas vezes em relação aos níveis basais em células OKF6/TERT1 após 1,25(OH)2D₃tratamento, conforme determinado por RNA sequencia.</p>	<p>patógenos periodontais e inibe a resposta inflamatória, ambos em vitro e na Vivo. O GEC pode converter a vitamina D inativa na forma ativa no local, apoiando a hipótese de que a vitamina D pode ser aplicada diretamente na gengiva para prevenir ou tratar a doença periodontal.</p>
LI H et al. 2019 (10)	Estudo experimental	<p>Esclarecer o efeito da 1,25-diidroxivitamina D (VD3) na periodontite experimental e na via do inflamassoma AhR/fator nuclear-κB (NF-κB)/NLR contendo domínio pirina 3 (NLRP3) no epitélio gengival em modelo murino.</p>	n = 30	<p>Comparar e avaliar a restrição da vitamina D na dieta e relacionar com a manifestação da doença periodontal.</p>	4 Semanas	<p>As imagens SEM (Microscópio eletrônico de varredura) demonstraram que a perda óssea alveolar foi reduzida no modelo de rato com periodontite após a suplementação com VD3. Análises de Western blot e coloração imuno-histoquímica do epitélio gengival mostraram que a expressão do recetor de vitamina D, AhR e seu citocromo P450 1A1 foram aumentadas após a aplicação de VD3 nos primeiros resultados. Além disso, VD3 diminuiu a fosforilação de NF-κB p65 e NLRP3, proteína speck-like associada à apoptose, caspase-1, interleucina-1β (IL-1β) e expressão da proteína IL-6.</p>	<p>Esses resultados implicam no alívio da periodontite e na alteração da via do inflamassoma AhR/NF-κB/NLRP3 por VD3 no modelo murino. A atenuação desta doença periodontal pode estar correlacionada com a regulação da via do inflamassoma AhR/NF-κB/NLRP3 por VD3.</p>
Bonnet C et al. 2019 (11)	Estudo transversal	<p>Explorar a relação entre vitamina D e doença Periodontal.</p>	n = 5,604	<p>Comparar e avaliar se existe relação entre a vitamina D e a doença periodontite.</p>	2 Anos	<p>No nível bivariado, as concentrações de 25(OH)D abaixo dos níveis de corte de 50 nmol/L e 75 nmol/L foram associadas ao índice gengival (IG). No entanto, análises de regressão múltipla para IG não revelaram associação com o nível médio de 25(OH)D ou</p>	<p>O status de vitamina D foi inversamente associado ao IG no nível variado, mas não no nível multivariado. Por outro lado, o status de vitamina D não foi associado</p>

Autor / Ano	Tipo de estudo	Objetivo	População	Comparação	Follow up	Resultados	Conclusões
						concentração. Embora nenhuma associação significativa entre a perda de inserção (AL) e status de 25(OH)D tenha sido identificada no nível divaricado, uma associação estatisticamente significativa foi observada entre AL e níveis de 25(OH)D < 75 nmol/L na análise de regressão múltipla. No entanto, as concentrações médias de 25(OH)D e aquelas < 50 nmol/L não foram associadas com AL na análise de regressão múltipla.	com AL no nível variado, mas foi inversamente associado com AL no nível multivariado. Esses resultados fornecem evidências modestas que suportam uma relação entre baixas concentrações plasmáticas de 25(OH)D e doença periodontal, conforme medido por GI e AL.
Antonoglou GN et al. 2014 (12)	Estudo caso-controle	Explorar associações entre os níveis séricos de 25(OH)D e 1,25(OH)2D e saúde periodontal.	n = 85	Comparar se existe associação entre a vitamina D e o estado de saúde periodontal.	3 Meses	Uma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre soro 1,25(OH)2D nível e estado de saúde periodontal; naqueles assuntos com baixo 1,25(OH)2D eram mais propensos a pertencer ao grupo de periodontite (OR = 0,97, IC 95% = 0,95–1,00). Praticamente não houve associação entre o nível de 25(OH)D e o estado de saúde periodontal	Neste estudo o caso-controle baixo nível sérico de 1,25(OH)2D nível D parecia estar associado à periodontite, o que estava de acordo com as associações relatadas anteriormente entre 1,25 (OH) sérico 2 níveis de D e outras doenças inflamatórias. Se esta associação é de natureza causal, ainda precisa ser confirmado em estudos futuros.
Olszewska-Czyz I et al. 2022 (13)	Estudo de controle	Avaliar os níveis séricos de vitamina D3 entre pacientes com periodontite e indivíduos saudáveis.	n = 100	Comparar e avaliar os níveis de vitamina D em indivíduos saudáveis com indivíduos com doença periodontal.	NA	Os níveis de vitamina D3 foram estatisticamente significativamente menores entre os pacientes com periodontite (31,34; DP = 5,62) em comparação com controles saudáveis (39,64; DP = 8,77). A deficiência de vitamina D3 correspondeu ao estágio e grau da doença, bem como à adesão clínica e perda óssea.	O monitoramento adequado dos níveis séricos de vitamina D3 e a suplementação podem ser benéficos no tratamento da periodontite.

Autor / Ano	Tipo de estudo	Objetivo	População	Comparação	Follow up	Resultados	Conclusões
Perić M et al. 2020 (14)	Ensaio clínico monocêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Avaliar os efeitos da suplementação semanal de vitamina D (VD) em parâmetros clínicos e biológicos após raspagem e alisamento radicular (RAR) no tratamento da periodontite.	n = 26	Comparar e avaliar os efeitos da suplementação semanal de vitamina D (VD) em parâmetros clínicos e biológicos após raspagem e alisamento radicular (RAR) no tratamento da periodontite e validar o regime de dosagem de VD.	6 Meses	Um total de 59 pacientes foram triados, 27 foram incluídos e 26 completaram 3 meses (M) e 21 completaram 6M controle. Teste (n=13) e grupos de controle (n=14) tinham níveis semelhantes de 25(OH) vitamina D3 no início do estudo (17,6±7,4 vs. 14,4±5,2, respetivamente). Após um mês, houve diferença significativa entre os grupos (32,9±5,2 vs. 16,1±4,7), também visto em M3 e M6 (t-teste<0,001). O tratamento periodontal foi bem-sucedido em ambos os grupos, uma vez que resultou na redução de todos os parâmetros clínicos medidos em M3 e M6 (profundidade da bolsa de sondagem (PPD), sangramento em toda a boca e placa bacteriana). No entanto, a redução no PPD foi maior no grupo de teste.	Neste estudo piloto de curta duração, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos. No entanto, a suplementação com VD tendeu a melhorar o tratamento da periodontite em pacientes com 25(OH) vitamina D3 inicial < 30 ng/mL e mostrou-se segura e eficaz.
Gao W et al. 2020 (15)	Estudo randomizado controlado.	Avaliar a eficácia e segurança da suplementação de vitamina D nas bolsas residuais moderadas e profundas após terapia periodontal não cirúrgica.	n = 360	Comparar e avaliar a suplementação de vitamina D na doença periodontal.	3 Meses	Houve uma diminuição leve, mas significativa, em AL e PD (profundidade de sondagem) em ambos os grupos de vitamina D em comparação com o grupo placebo para bolsos moderados e profundos. Cerca de 2.000 UI/d no grupo de vitamina D3, 1.000 UI/d no grupo de vitamina D3 e o grupo placebo diminuíram o AL para ambas as bolsas moderadas (-0,4 mm vs -0,4 mm vs -0,3 mm) e bolsas profundas (-1,1 mm vs -1,1 mm vs -1,0 mm) (todos P< .05). Da mesma forma, a PD também	Embora diferenças estatisticamente significativas tenham sido observadas a favor da suplementação de vitamina D, a magnitude do tamanho do efeito tendeu a ser modesta com relevância clínica limitada e a eficácia e segurança a longo prazo justificam uma investigação mais aprofundada.

Autor / Ano	Tipo de estudo	Objetivo	População	Comparação	Follow up	Resultados	Conclusões
						diminuiu nesses três grupos para bolsas moderadas e bolsas profundas (todas $P < .05$). Além disso, a suplementação de vitamina D foi bem tolerada e nenhum evento adverso foi relatado.	
Meghil MM et al. 2019 (16)	Estudo piloto	Investigar a influência de 12 semanas de suplementação de vitamina D 25(OH)D em mediadores de inflamação sistêmica em pacientes com periodontite de pele escura.	n = 23	Comparar e avaliar a influência da suplementação de vitamina D 25(OH)D em mediadores de inflamação sistêmica em pacientes com periodontite de pele escura.	3 Meses	A suplementação de vitamina D (VDS) aumentou os níveis séricos de 25(OH)D aproximadamente 2 vezes em relação aos níveis basais; além disso, o grupo VDS apresentou contagem reduzida de linfócitos T citotóxicos (CTLs) CD3 e CD3+CD8+ no sangue periférico e citocinas salivares pró-inflamatórias reduzidas. Em contraste, o grupo VDS apresentou níveis mais altos de proteínas relacionadas à autofagia e outras proteínas cruciais para a autofagia antimicrobiana em PBMCs de sangue total.	A suplementação de vitamina D tem múltiplos benefícios para reduzir a inflamação sistêmica e promover a indução de proteínas relacionadas à autofagia relacionadas às funções antimicrobianas.
Woelber JP et al. 2017 (17)	Estudo controlado randomizado	Investigar os efeitos de dieta otimizada para a saúde oral nos parâmetros clínicos periodontais.	n = 15	Comparar e avaliar os efeitos de uma dieta otimizada em doença periodontal.	1 Mês	Apesar dos valores de placa constantes em ambos os grupos, todos os parâmetros inflamatórios diminuíram no grupo experimental para aproximadamente metade dos valores basais (GI: $1,10 \pm 0,51$ a $0,54 \pm 0,30$; BOP: 53,57 a 24,17 %; PISA: 638 mm ² para 284 mm ²). Essa redução foi significativamente diferente em relação ao grupo controle.	Uma dieta pobre em carboidratos, rica em ácidos graxos ômega-3, rica em vitaminas C e D e rica em fibras pode reduzir significativamente a inflamação gengival e periodontal.

5. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática comparou a influência da vitamina D na doença periodontal na redução da inflamação periodontal.

Os resultados de 13 estudos sobre a influência da vitamina D na doença periodontal indicaram que a ingestão de vitamina D está inversamente associada a patógenos da doença periodontal.

Existem razões válidas para supor que a vitamina D desempenha um papel significativo na redução do risco de periodontite. É bem conhecido que a vitamina D aumenta a absorção de cálcio e protege a resistência óssea, os efeitos sistêmicos dessa proteína também beneficiariam o osso alveolar. Mas não menos importante, evidências crescentes sugerem que os metabólitos da vitamina D podem ter ações locais, especificamente, a produção de proteínas antibacterianas e a inibição de mediadores inflamatórios, que são conhecidos por ativar a reabsorção óssea. Tais ações são de particular importância na doença periodontal.

(4)

Segundo *Aydin T. et al* parâmetros periodontais mais elevados foram observados no grupo com periodontite, enquanto parâmetros mais baixos foram encontrados nos controles saudáveis. Os níveis de vitamina D e albumina foram estatisticamente menores no grupo de periodontite em comparação com o grupo de controle saudável, enquanto os níveis de VDBP (vitamina D biodisponível) e procalcitonina foram maiores no grupo com periodontite. Houve uma correlação negativa significativa entre os níveis de vitamina D e albumina e os parâmetros clínicos periodontais, e uma correlação positiva significativa entre os parâmetros clínicos e VDBP e procalcitonina. Também foi observada uma forte correlação positiva entre os níveis de vitamina D total e biodisponível, e uma relação moderadamente negativa entre os níveis de vitamina D total e VDBP. (5)

Foi encontrada uma relação significativa entre os níveis totais de 25(OH)D e a presença de periodontite ($p < 0,001$). Mesmo após ajustes para variáveis, essa associação permaneceu forte ($p < 0,001$). Usando a curva ROC (curva de característica de operação relativa), foi identificado um valor de corte ideal para os níveis de 25(OH)D, que foi de 17,14. Abaixo desse

valor, o risco de desenvolver periodontite era maior, com uma sensibilidade de 86,4% e especificidade de 87,2%. Isso indica que níveis inferiores a 17,14 estão associados a um maior risco de periodontite. ⁽⁵⁾

Para *Mishra SM. et al.* não houve diferenças estatisticamente significativas nos valores médios do índice de placa, índice gengival, profundidade de bolsa de sondagem e nível de inserção clínica entre os grupos de controle e teste. No entanto, após seis semanas, ambos os grupos apresentaram reduções estatisticamente significativas nessas medidas periodontais. Isso indica que o tratamento aplicado durante o período de seis semanas foi efetivo na melhoria desses parâmetros periodontais em pacientes com periodontite crônica generalizada. Além disso, os níveis médios de vitamina D no grupo teste melhoraram significativamente em comparação com o grupo controle após seis semanas, enquanto os valores médios de densidade mineral óssea não apresentaram diferenças significativas entre os grupos ao longo do estudo. ⁽⁶⁾

Embora tenha havido melhorias nos níveis de vitamina D e redução nos parâmetros clínicos em ambos os grupos ao longo do tempo, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no início do estudo. ⁽⁶⁾

Corroborara com estes resultados o estudo de *Anbarcioglu E. et al.* que incluiu pacientes com periodontite agressiva (AgP), periodontite crônica (CP) e um grupo controle saudável. Os participantes do estudo eram não fumadores e foram avaliados quanto aos índices periodontais e níveis séricos de vitamina D. Os pacientes com AgP apresentaram doença periodontal mais grave em comparação com os outros grupos, enquanto os pacientes com CP apresentaram índices intermediários. Os níveis séricos médios de 25(OH)D foram significativamente menores nos pacientes com AgP em comparação com os controles e pacientes com CP. Essa associação entre baixos níveis de vitamina D e AgP foi observada mesmo após ajuste para idade e sexo. A análise estratificada por gênero confirmou essa associação em ambos os sexos. Não foram encontradas associações significativas entre os níveis de vitamina D e os índices periodontais em pacientes com AgP ou CP. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas nos biomarcadores relacionados aos ossos regulados pela vitamina D entre os grupos. ⁽¹⁾

Zhou F. et al. no seu estudo descobriu que os níveis mais elevados de vitamina D no sangue estavam associados a um menor risco de desenvolver periodontite grave. As análises mostraram que indivíduos com deficiência grave de vitamina D tinham maior probabilidade de ter doença periodontal grave, alta creatinina, alto índice de massa corporal, baixo nível socioeconômico, consumo de álcool, serem solteiros/divorciados/viúvos e serem negros não hispânicos. Por outro lado, idade, níveis elevados de colesterol HDL, maior nível de escolaridade (ensino completo ou superior), hipercolesterolemia e tabagismo atual, mostraram uma associação oposta com a periodontite grave. A análise estatística indicou uma relação negativa entre os níveis séricos de vitamina D e a periodontite grave, mesmo após ajustes para fatores como idade, sexo e outras variáveis significativas. No entanto, fatores como raça, consumo de álcool, diabetes mellitus e plano de saúde podem influenciar essa relação e requerem uma investigação mais aprofundada. ⁽⁷⁾

Costantini E. et al. analisaram parâmetros clínicos e salivares relacionados à doença periodontal. Os parâmetros clínicos, como profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, foram medidos e relacionados ao estágio da doença. Observou-se que os níveis salivares de marcadores inflamatórios, como TGF β , IL-35 e IL-17A, foram significativamente maiores no grupo com periodontite em comparação com o grupo controle saudável. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de MMP9 entre os grupos. Em relação à vitamina D, o grupo com periodontite apresentou níveis mais baixos, embora sem diferenças significativas em comparação com o grupo controle. A análise de correlação mostrou uma associação negativa entre os níveis de vitamina D e os níveis de TGF β , IL-35 e IL-17A, sugerindo que baixos níveis de vitamina D podem aumentar a resposta inflamatória. Além disso, os dados revelaram correlações entre os marcadores inflamatórios e o estágio da doença periodontal, indicando um possível papel do TGF β , MMP9, IL-35 e IL-17A na progressão da doença. ⁽⁸⁾

Confirma estes resultados o estudo de *Bayirli BA. et al.* envolveu a coleta de amostras de GCF (fluido crevicular gengival) e tecido gengival, divididos em grupos com gengivite e periodontite. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação ao gênero e idade dos participantes. Os parâmetros periodontais, como índice de placa, índice de gengivite, perda de inserção clínica, profundidade de sondagem e sangramento à

sondagem, foram maiores nos grupos com periodontite em comparação com os grupos com gengivite. O estudo também analisou os níveis de peptídeos antimicrobianos (hBD-2 e LL37) no GCF e tecido gengival. Foi observado que os níveis desses peptídeos variaram entre os grupos de acordo com os níveis de vitamina D. Pacientes com níveis suficientes de vitamina D apresentaram níveis mais altos de peptídeos antimicrobianos. A análise de regressão identificou correlações significativas entre os níveis de vitamina D, destruição periodontal e os peptídeos antimicrobianos. No entanto, o tamanho da amostra foi limitado, e a inclusão de fatores de confusão não alterou as associações encontradas. ⁽³⁾

Já para *Menzel LP. et al.* num estudo investigando o efeito da deficiência de vitamina D na inflamação gengival e perda óssea alveolar. A amostra foi dividido em dois grupos, um que foram alimentados com uma dieta normal contendo vitamina D e o outro com uma dieta sem vitamina D. Foi observado que a amostra em investigação que receberam a dieta sem vitamina D apresentaram níveis muito baixos de vitamina D no sangue e uma redução significativa no osso alveolar em comparação com o grupo controle. Além disso, o grupo com deficiência de vitamina D mostrou um aumento na presença de osteoclastos e inflamação no epitélio gengival. Outro aspecto do estudo examinou o efeito da vitamina D nas células epiteliais gengivais (GEC) na presença de *Porphyromonas gingivalis*, uma bactéria relacionada à doença periodontal. Foi observado que o tratamento com a forma ativa da vitamina D resultou numa diminuição na presença de *Porphyromonas gingivalis* nas células GEC. Além disso, as células GEC cultivadas mostraram capacidade de converter a forma inativa da vitamina D na sua forma ativa, ativando uma resposta imune contra patógenos periodontais. ⁽⁹⁾

O estudo também investigou o efeito do tratamento tópico com vitamina D na expressão do gene inflamatório. Foi identificada uma citocina pró-inflamatória chamada IL-1 α como um alvo de interesse. O tratamento com a forma ativa da vitamina D resultou na inibição dos níveis de mRNA de IL-1 α nas células epiteliais gengivais. Além disso, a administração tópica de vitamina D na amostra sob investigação mostrou uma redução rápida nos níveis de mRNA de IL-1 α nas gengivas tratadas. Os resultados deste estudo indicam que a deficiência de vitamina D está associada à inflamação gengival e perda óssea alveolar. Além disso, a vitamina D demonstrou ter efeitos benéficos na redução da presença de patógenos

periodontais e na inibição da expressão de genes inflamatórios. Essas descobertas sugerem que a vitamina D pode desempenhar um papel importante na prevenção e tratamento da doença periodontal. ⁽⁹⁾

No estudo de *Li H, Zhong X. et al.* ao avaliar o efeito da administração de vitamina D3 (VD3) na periodontite experimental. Observaram que o tratamento com VD3 resultou numa redução significativa na perda óssea em comparação com o grupo infetado sem tratamento com VD3. Além disso, o tratamento com VD3 aumentou a expressão do recetor de vitamina D (VDR) no epitélio gengival. Houve também uma regulação positiva da via do inflamassoma AhR/NF- κ B/NLRP3 no epitélio gengival em resposta ao tratamento com VD3. ⁽¹⁰⁾

O tratamento com VD3 inibiu a produção das citocinas IL-1 β e IL-6 no epitélio gengival. O tratamento com VD3 demonstrou efeitos benéficos na redução da perda óssea, modulação do inflamassoma e inibição da produção de citocinas no contexto da periodontite experimental. ⁽¹⁰⁾

Segundo *Bonnet C. et al.* avaliando as concentrações médias de vitamina D (25[OH]D) em dois grupos: um grupo com inflamação gengival e outro com perda óssea alveolar. Embora a maioria das amostras em ambos os grupos estivesse acima do limite para suficiência de vitamina D, a maioria apresentava concentrações abaixo do limite recomendado. A análise estatística mostrou que a baixa concentração de vitamina D estava associada a uma maior probabilidade de ter inflamação gengival moderada a grave. O uso de suplementos de vitamina D, visitas regulares ao dentista e boa higiene oral estavam associados a uma menor probabilidade de inflamação gengival. No entanto, após ajustar para outras variáveis, apenas o índice de placa e o sexo foram significativamente associados à inflamação gengival, não havendo uma associação significativa entre os níveis de vitamina D e inflamação gengival. ⁽¹¹⁾

Para *Antonoglou GN. et al.* na análise dos resultados, observou-se que a deficiência de vitamina D estava associada a um maior risco de perda óssea alveolar grave. A idade avançada e o tabagismo também foram fatores significativos no aumento do risco de perda óssea moderada em relação à leve. A maioria dos pacientes com periodontite apresentava deficiência de vitamina D, enquanto a maioria dos indivíduos periodontalmente saudáveis

tinha também níveis insuficientes. Os níveis de vitamina D foram mais altos no outono, mas a diferença entre os grupos periodontais não foi estatisticamente significativa. A análise de regressão logística mostrou que o nível de 1,25(OH)₂D, mas não o nível de 25(OH)D, estava associado ao estado de saúde periodontal. A adição do nível de proteína C reativa não teve impacto significativo nas análises, e não houve interação estatisticamente significativa entre tabagismo e vitamina D. ⁽¹²⁾

No estudo de *Olszewska-Czyz I. et al.* os níveis séricos de vitamina D3 foram mais baixos em pacientes com periodontite em comparação com o grupo controle saudável. Conforme a periodontite progrediu em estágios mais avançados e graus mais elevados, os níveis de vitamina D3 diminuíram ainda mais. Pacientes com periodontite generalizada apresentaram níveis mais baixos de vitamina D3 do que aqueles com doença localizada. Além disso, os níveis de vitamina D3 mostraram uma associação negativa com vários parâmetros clínicos da doença periodontal, indicando que níveis mais baixos de vitamina D3 estão relacionados a um maior grau de deterioração periodontal. ⁽¹³⁾

Já no estudo de *Perić M et al.* os grupos do estudo eram semelhantes em relação aos parâmetros basais avaliados, incluindo o número de fumadores, e as análises de intenção de tratar e por protocolo apresentaram resultados semelhantes. Os biomarcadores sistêmicos permaneceram dentro da faixa de referência em ambos os grupos ao longo do estudo, confirmando a segurança da dose administrada de vitamina D. No grupo teste, os pacientes alcançaram níveis adequados de vitamina D após um mês de suplementação e mantiveram esses níveis durante todo o estudo, enquanto o grupo controle não apresentou diferenças significativas nos níveis de vitamina D, exceto após 6 meses. Ambos os grupos de tratamento apresentaram eficácia, com uma redução estatisticamente significativa de todos os parâmetros clínicos avaliados em 6 meses, embora a diferença na redução do número de bolsas periodontais profundas tenha sido maior no grupo teste. ⁽¹⁴⁾

Gao W. et al. avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D em pacientes com doença periodontal. Os pacientes foram divididos em três grupos: vitamina D 2.000 UI/dia, vitamina D 1.000 UI/dia ou placebo. Após três meses de tratamento, os grupos de intervenção com vitamina D mostraram uma diminuição dose-dependente na profundidade

de sondagem e nível de inserção clínica, indicando uma melhora na saúde periodontal. Não foram observadas diferenças significativas na altura da crista alveolar e no índice de sangramento entre os grupos de tratamento. Além disso, os níveis séricos de vitamina D aumentaram significativamente nos grupos de intervenção em comparação com o placebo

(15)

Corroborando com estes resultados *Garcia MN et al.* a análise inicial do estudo revelou que 17% dos indivíduos apresentavam periodontite severa e 21% tinham três ou mais locais com perda de inserção de pelo menos 40%. A prevalência de baixa ingestão de vitamina D (<400 UI/dia) e a condição periodontal variaram ao longo do período de exame. Foi observada uma menor prevalência de periodontite em indivíduos com uma ingestão de vitamina D igual ou superior a 800 UI/dia. Após o ajuste das variáveis, verificou-se uma associação inversa entre a ingestão de vitamina D e a probabilidade de ter periodontite grave. Uma ingestão total de vitamina D igual ou superior a 800 UI/dia foi relacionada a uma menor probabilidade de desenvolver doença periodontal grave (perda de inserção moderada a grave) em comparação com uma ingestão inferior a 400 UI/dia. (4)

No estudo de *Meghil MM. et al.* A suplementação de vitamina D mostrou efeitos positivos na redução das contagens de células T CD3+ e CD8+ em pacientes com doença periodontal. Além disso, a expressão de proteínas relacionadas à autofagia aumentou após a suplementação de vitamina D, indicando um resgate da inibição da autofagia em pacientes com doença periodontal. No entanto, a suplementação de vitamina D não teve um efeito significativo nos parâmetros periodontais avaliados neste estudo, sugerindo que outros tratamentos podem ser necessários para melhorar esses parâmetros. (16)

No estudo piloto de *Woelber JP. et al.* numa dieta otimizada para a saúde oral mostrou redução significativa da inflamação gengival e periodontal em pacientes com gengivite. Não houve alteração no desempenho da higiene oral. A análise de regressão indicou associações significativas entre a adesão às recomendações dietéticas e os parâmetros clínicos. Embora seja difícil determinar qual elemento dietético teve o maior impacto, a redução de carboidratos e a ingestão de ácidos graxos ômega-3 mostraram associações significativas. O grupo de controle não apresentou mudanças significativas, enquanto o grupo experimental teve redução significativa nos parâmetros inflamatórios em relação aos

valores basais. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores que questionam a associação direta entre placa e inflamação gengival em um contexto dietético. ⁽¹⁷⁾

Confirmando estas teorias *Lee HJ et al.* no seu estudo, categorizado pelo estado periodontal. A idade média foi maior no grupo com CPI (Índice de Periodontite Comunitária) superior em comparação com o grupo com CPI inferior. A percentagem de CPI mais alto foi maior em homens do que em mulheres, e a deficiência de vitamina D foi associada a uma menor percentagem de CPI mais alto. O consumo de cigarros também foi analisado e mostrou uma associação entre o tabagismo atual e um maior percentual de CPI mais alto. A tabela 3 destaca que a associação entre os níveis de vitamina D e CPI mais alto foi modificada pelo tabagismo atual. Os fumadores atuais com deficiência de vitamina D apresentaram maior probabilidade de ter um CPI mais alto, enquanto essa associação não foi observada em não fumadores atuais. ⁽²⁾

6. CONCLUSÃO

Com estes estudos podemos concluir que garantir uma ingestão adequada de vitamina D, de acordo com as recomendações atuais, pode ser uma estratégia segura, eficaz e económica para reduzir a prevalência da doença periodontal.

Parece que a vitamina D diminui a inflamação gengival e consequentemente diminuição dos parâmetros clínicos como perda de inserção e profundidade de sondagem, indicando que níveis baixos desta vitamina podem estar relacionados com a doença periodontal.

Podemos afirmar que seguir as diretrizes diárias de ingestão de vitamina D pode ter um impacto significativo na melhoria da saúde periodontal e óssea.

Em suma, os resultados sugerem que a vitamina D pode ter um efeito protetor contra a periodontite, mas são necessárias mais pesquisas para confirmar esses achados e entender melhor a relação entre a vitamina D e a saúde periodontal.

O estudo realizado possui limitações devido ao seu desenho transversal, não sendo possível estabelecer uma relação causal entre periodontite e deficiência de vitamina D.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Anbarcioglu E, Kirtiloglu T, Öztürk A, Kolbakir F, Acıkgöz G, Colak R. Vitamin D deficiency in patients with aggressive periodontitis. *Oral Dis.* 2019 Jan;25(1):242-249.
2. Lee HJ, Je DI, Won SJ, Paik DI, Bae KH. Association between vitamin D deficiency and periodontal status in current smokers. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2015 Oct;43(5):471-8.
3. Bayirli BA, Öztürk A, Avci B. Serum vitamin D concentration is associated with antimicrobial peptide level in periodontal diseases. *Arch Oral Biol.* 2020 Sep;117:104827
4. Garcia MN. Vitamin D may reduce periodontal disease prevalence in older men. *J Evid Based Dent Pract.* 2014 Mar;14(1):39-41. 2014 Jan 18.
5. Aydin T, Dilsiz A, Eminoglu DO, Sahin AB, Laloglu E, Bayrakdar YE. Total, free, and bioavailable 25-hydroxyvitamin D levels in patients with periodontitis (stage III): a case-control study. *Clin Oral Investig.* 2023 Jan;27(1):421-430.
6. Mishra SM, Ravishankar PL, Pramod V, Rajula PB, Gayathri K, Alam MK, Raj AT, Bhandi S, Patil S. Effect of Supplementation of Vitamin D in Patients with Periodontitis Evaluated before and after Nonsurgical Therapy. *Biomed Res Int.* 2022 Aug 8;
7. Zhou F, Ma N, Su R, He X, Wang X, Zhou Y, Shi J. Serum 25-hydroxyvitamin D is negatively associated with severe periodontitis: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2021 Sep 27;21(1):479.
8. Costantini E, Sinjari B, Piscopo F, Porreca A, Reale M, Caputi S, Murmura G. Evaluation of Salivary Cytokines and Vitamin D Levels in Periodontopathic Patients. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 11;21(8):2669.
9. Menzel LP, Ruddick W, Chowdhury MH, Brice DC, Clance R, Porcelli E, Ryan LK, Lee J, Yilmaz Ö, Kirkwood KL, McMahon L, Tran A, Diamond G. Activation of vitamin D in the gingival epithelium and its role in gingival inflammation and alveolar bone loss. *J Periodontal Res.* 2019 Aug;54(4):444-452.

10. Li H, Zhong X, Li W, Wang Q. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on experimental periodontitis and AhR/NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway in a mouse model. *J Appl Oral Sci.* 2019 Nov 4;
11. Bonnet C, Rabbani R, Moffatt MEK, Kelekis-Cholakis A, Schroth RJ. The Relation Between Periodontal Disease and Vitamin D. *J Can Dent Assoc.* 2019 Mar;84:j4.
12. Antonoglou GN, Knuuttila M, Niemelä O, Raunio T, Karttunen R, Vainio O, Hedberg P, Ylöstalo P, Tervonen T. Low serum level of 1,25(OH)₂ D is associated with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2015 Apr;50(2):274-80.
13. Olszewska-Czyz I, Firkova E. Vitamin D3 Serum Levels in Periodontitis Patients: A Case-Control Study. *Medicina (Kaunas).* 2022 Apr 24;58(5):585.
14. Perić M, Maiter D, Cavalier E, Lasserre JF, Toma S. The Effects of 6-Month Vitamin D Supplementation during the Non-Surgical Treatment of Periodontitis in Vitamin-D-Deficient Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2020 Sep 25;12(10):2940.
15. Gao W, Tang H, Wang D, Zhou X, Song Y, Wang Z. Effect of short-term vitamin D supplementation after nonsurgical periodontal treatment: A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Periodontal Res.* 2020 Jun;55(3):354-362.
16. Meghil MM, Hutchens L, Raed A, Multani NA, Rajendran M, Zhu H, Looney S, Elashiry M, Arce RM, Peacock ME, Dong Y, Cutler CW. The influence of vitamin D supplementation on local and systemic inflammatory markers in periodontitis patients: A pilot study. *Oral Dis.* 2019 Jul;25(5):1403-1413.
17. Woelber JP, Bremer K, Vach K, König D, Hellwig E, Ratka-Krüger P, Al-Ahmad A, Tennert C. An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans - a randomized controlled pilot study. *BMC Oral Health.* 2016 Jul 26;17(1):28.