

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

ESPECIALIZAÇÃO EM ORTOPEDIA FUNCIONAL DOS MAXILARES

RAQUEL GOMES DE SOUZA MOREIRA

**OS EFEITOS DO RAQUITISMO E OSTEOMALACIA NA CAVIDADE BUCAL:
Uma revisão de literatura**

SÃO PAULO

2021

Raquel Gomes Souza Moreira

**OS EFEITOS DO RAQUITISMO E OSTEOMALACIA NA CAVIDADE BUCAL:
Uma revisão de literatura**

Monografia apresentada ao curso superior em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Ortopedia Funcional dos Maxilares

Orientador: Prof.(a) Sheila Marques Inamassu

Área de concentração: Odontologia

SÃO PAULO
2021



Raquel Gomes Souza Moreira

**OS EFEITOS DO RAQUITISMO E OSTEOMALACIA NA CAVIDADE BUCAL:
Uma revisão de literatura**

Monografia apresentada ao curso superior em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Ortopedia Funcional dos Maxilares

Orientador: Prof.(a) Sheila Marques Inamassu
Área de concentração: Odontologia

Aprovada em __/__/__ pela banca constituída dos seguintes professores:

SÃO PAULO

2021

SUMÁRIO

1.1 Capa.....	1
1.2 Folha de rosto.....	2
1.2.1 Folha de aprovação.....	3
1.2.2 Sumário.....	4
1.2.3 Dedicatória.....	5
1.2.4 Agradecimento	6
1.2.5 Epígrafe.....	7
1.2.6 Resumo na língua portuguesa.....	8
1.2.7 Resumo na língua inglesa.....	9
1.2.8 Introdução	10
1.3 Desenvolvimento	12
1.3.1 Odontologia Baseada em Evidências.....	14
1.3.2 Definição: Raquitismo, Osteomalácia e hipertireoidismo secundário.....	17
1.3.3 Ações da Vitamina D.....	22
1.3.4 Reações a nível molecular, celular e tecidual.....	25
1.3.5 Metaloproteinases.....	27
1.3.6 Estudos Laboratoriais.....	32
1.3.7 Raquitismo e Osteomalácia.....	35
1.3.8 Importância da vitamina D na Ortodontia /Ortopedia Funcional dos Maxilares.....	40
1.3.9 Manifestações Bucais: Raquitismo e Osteomalácia.....	41
1.4 Metodologia	44
1.5 Discussão	44
1.6 Resultados	50
1.6.1 Conclusões	52
1.7 Referências Bibliográficas.....	53

DEDICATÓRIA

PARA JOANA (IN MEMORIAM)

AGRADECIMENTOS

À MINHA FAMÍLIA, AMIGOS, COLEGAS E EM ESPECIAL À MINHA ORIENTADORA SHEILA INAMASSU QUE CONTRIBUÍRAM DIRETAMENTE E INDIRETAMENTE PARA REALIZAÇÃO E DESTE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO.

“Loucura é continuar fazendo as mesmas coisas e obter resultados diferentes. Uma mente exposta a uma nova ideia jamais volta ao tamanho original.” (ALBERT EINSTEIN)

RESUMO

Durante as fases da vida: infância, adolescência (puberdade e juventude), adulta (climatério) e velhice os indivíduos poderão desenvolver as doenças osteometabólicas que causam perda de massa óssea e ruptura de sua microarquitetura. As principais doenças que pertencem a esse grupo são: a Osteomalacia, o Raquitismo, o Hiperparatireoidismo Primário, a Osteoporose, e a Doença de Paget.

A vitamina D $1,25 - (OH)_2 D_3$ é um hormônio que regula o metabolismo do cálcio e do fósforo. Assim sendo, sua principal função é manter os níveis séricos de cálcio e fósforo em um estado normal capaz de propiciar condições à maioria das funções metabólicas e fisiológicas, entre elas a mineralização óssea e a homeostasia do cálcio. Por estar envolvida no crescimento esquelético, a vitamina D torna-se essencial durante a infância e adolescência.

A hipovitaminose D tem sido considerada um problema de saúde pública, pois causa retardo no crescimento, o raquitismo nas crianças e osteomalácia nos adultos. Estima-se que a insuficiência de vitamina D acomete 1 bilhão de pessoas no mundo. As doenças osteometabólicas alteram o metabolismo e a homeostase óssea. No Raquitismo, há alteração na maturação óssea e atraso no crescimento e na Osteomalácia modificação no osso trabecular e cortical e essas alterações interferem no cuidado com o paciente tanto na prática clínica quanto na saúde pública. Nesta revisão de literatura o foco não será em todas as doenças osteometabólicas, mas somente no Raquitismo e Osteomalácia que são doenças do metabolismo ósseo provocadas por uma carência de vitamina D, necessária para absorção do cálcio e fósforo, minerais que conferem dureza ao tecido ósseo. O Raquitismo está relacionado a deficiência nutricional de vitamina D, cálcio ou fósforo e fatores genéticos e a Osteomalácia relacionada com a deficiência grave ou metabolismo anormal de vitamina D. Com objetivo de elucidar o metabolismo da vitamina D e a atuação das metaloproteinases (MMPS) no processo de remodelação óssea anormal nessas doenças osteometabólicas. Essa revisão de literatura buscou evidenciar a relevância no planejamento ortodôntico e ortopédico em pacientes com

Raquitismo e Osteomalacia. Visto que a remodelação óssea equilibrada é essencial para a estabilidade do tratamento ortodôntico e ortopédico.

Palavras – chaves: Raquitismo e Osteomalácia, Ortopedia Funcional dos Maxilares, manifestações bucais, hipovitaminose D e remodelação óssea.

SUMMARY

During the phases of life: childhood, adolescence (puberty and youth), adult (climacteric) and old age individuals may develop osteometabolic diseases that cause loss of bone mass and rupture of their microarchitecture. The main diseases that belong to this group are: Osteomalacia, Rickets, Primary Hyperparathyroidism, Osteoporosis, and Paget's Disease.

Vitamin D 1.25 – (OH)₂ D₃ is a hormone that regulates calcium and phosphorus metabolism. Therefore, its main function is to maintain serum calcium and phosphorus levels in a normal state capable of providing conditions to most metabolic and physiological functions, including bone mineralization and calcium homeostasis. Because it is involved in skeletal growth, vitamin D becomes essential during childhood and adolescence.

Hypovitaminosis D has been considered a public health problem because it causes growth retardation, rickets in children and osteomalacia in adults. Vitamin D insufficiency is estimated to affect 1 billion people worldwide. Osteometabolic diseases alter metabolism and bone homeostasis. In Rickets, there is alteration in bone maturation and delayed growth and osteomalacia modification in the trabecular and cortical bone and these alterations interfere in patient care in both clinical practice and public health. In this literature review the focus will not be on all osteometabolic diseases, but only on Rickets and Osteomalacia which are diseases of bone metabolism caused by a lack of vitamin D, necessary for absorption of calcium and phosphorus, minerals that confer hardness to bone tissue. Rickets is related to nutritional deficiency of vitamin D, calcium or phosphorus and genetic factors and osteomalacia related to severe deficiency or abnormal vitamin D metabolism. In order to elucidate the metabolism of vitamin D and the performance of metalloproteinases (MMPs) in the process of bone remodeling in these osteometabolic diseases. This literature review sought to highlight the relevance in orthodontic and orthopedic planning in patients with Rickets and Osteoporosis. Since

balanced bone remodeling is essential for the stability of orthodontic and orthopedic treatment.

Key words: Rickets and Osteomalacia, Ortopedia Funcional dos Maxilares, Oral Manifestations, Hypovitaminosis D and Bone Remodeling.

1.2.8 INTRODUÇÃO

Esta Revisão de Literatura tem como objetivo trazer o conhecimento do desequilíbrio fisiológico nas doenças osteometabólicas, Raquitismo e Osteomalácia e quais as consequências que repercutem na cavidade oral que pode limitar o tratamento Ortodôntico/Ortopédico Funcional.

O osso é um especialista, vascular e dinâmico tecido conjuntivo em remodelagem constante para manter homeostase iônica fisiológica, dar apoio e proteção para tecido mole, e ser um reservatório de íons importante para vertebrados. (TOKUHARA ET AL, 2019). O metabolismo ósseo é influenciado por vários fatores e mantém o equilíbrio dinâmico entre formação óssea e destruição. Uma vez que este equilíbrio dinâmico é perturbado, uma variedade de doenças ósseas pode ocorrer. O metabolismo de cálcio-fósforo e o equilíbrio que são afetados por muitos fatores, como vitamina D, hormônio paratireoide (PTH) e níveis de calcitonina, têm papéis importantes na formação e destruição óssea. (ALMOAMAR,2018). Vários fatores influenciam a concentração de vitamina D no plasma, a qualidade do ar (por exemplo, poluição), proteção e hidratação solar e camada epidérmica mais espessa. (UWITONZE ET AL, 2017). Dentre estes estão a incidência de radiação solar, que varia com a latitude e com a estação do ano, a cor da pele, obesidade, os hábitos culturais de cada população como a vestimenta, a alimentação, a gravidez e o envelhecimento. (JUNIOR ET AL, 2011).

A vitamina D, ou colecalciferol, é um hormônio esteroide, cuja principal função consiste na regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea, através da sua interação com as paratireoideas, os rins e os intestinos. A principal fonte da vitamina D é representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após a exposição à radiação ultravioleta B. (MARQUES ET AL, 2010).

A ação clássica da 1,25(OH)₂D é a regulação do metabolismo do cálcio e fósforo por meio do controle dos processos de absorção intestinal e reabsorção renal desses íons, mantendo-os em concentrações plasmáticas suficientes para

assegurar a adequada mineralização e o crescimento ósseo em crianças e adolescentes e a saúde óssea global em todas as etapas da vida. (CASTRO,2011). A vitamina D regula os níveis de cálcio e desempenha papel fundamental no desenvolvimento craniofacial e na manutenção de uma boa saúde oral. (JUNIOR E ROSENBLATT, 2015).

O Raquitismo refere-se a alterações causadas pela mineralização deficiente na placa epifisária dos ossos longos. A osteomalácia refere-se à mineralização prejudicada da matriz óssea. O raquitismo e a osteomalácia geralmente ocorrem juntos enquanto as placas epifisárias estão abertas. (MECHIA,1999). A osteomalácia também pode ocorrer após a fusão das placas epifisárias. A Osteomalácia (difere da osteoporose e osteopenia) é uma doença esquelética complexa caracterizada por uma baixa densidade óssea e defeitos de microarquitetura do tecido ósseo, resultando em aumento da fragilidade e suscetibilidade a fraturas. No Raquitismo e na Osteomalácia, a causa principal entre ambas, é a deficiência de vitamina D. (BEST PRACTICE, 2018).

A maioria dos pacientes é assintomática. A deficiência de vitamina D grave prolongada causa retardo de crescimento e raquitismo em crianças, nos adultos a osteomalácia. (RONCHI,2012). A vitamina D é essencial para a absorção do cálcio e por isso influencia diretamente no metabolismo e composição da matriz óssea. (JUNIOR ET AL, 2011). A alteração na absorção de cálcio proporciona alterações em níveis tecidual, celular, molecular e bioquímico nas doenças ósseas. Dessa forma, em doenças associadas à osteólise ou perda óssea, um desequilíbrio da relação MMP (metaloproteinases) / inibidor (TIMP) leva a remodelação óssea anormal e destruição de tecidos. (PAIVA ET AL, 2017).

São inúmeros os fatores que afetam a resposta biológica dos dentes às forças ortodônticas como por exemplo as variações anatômicas e as alterações metabólicas, hormonais e nutricionais. O conhecimento do perfil clínico do paciente é um diferencial na assistência odontológica para um planejamento criterioso e individualizado, prevendo bons resultados ortodônticos, e a estabilidade destes em longo prazo.

1.3 DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia- prevalência e incidência

Gartner et al, 2003 realizaram nos Estados Unidos uma publicação de um relatório clínico com orientação para o Médico na Prestação de Cuidados Pediátricos sobre Prevenção de Raquitismo e Deficiência de Vitamina D: Novas Diretrizes para a Ingestão de Vitamina D na Academia Americana de Pediatria, Seção de Aleitamento Materno e Comitê de Nutrição. Em resumo concluíram que para prevenir raquitismo e deficiência de vitamina D em bebês e crianças saudáveis à exposição adequada à luz solar é difícil de determinar, reafirma que a ingestão adequada de 200 UI por dia de vitamina D pela Academia Nacional de Ciências em algumas situações: recomendou um suplemento 200 UI de vitamina D para todos os bebês amamentados, com ingestão de menos de 500 ml por dia de fórmula ou leite fortificado por vitamina D, crianças e adolescentes que não se regulam à exposição solar e não é suplementada com multivitamínico diário contendo pelo menos 200 UI de vitamina D. Exceto bebês desmamados para no mínimo 500ml por dia de fórmula ou leite fortificado por vitamina D alimentados.

Weisberg et al 2003, Revisaram relatórios de raquitismo nutricional entre crianças nos Estados Unidos, menores 18 meses de idade que foram publicados entre 1986 e 2003. Foram identificados 166 casos de raquitismo em 22 estudos publicados. Os pacientes eram de 4 a 54 meses, embora em 17 estudos a idade máxima fosse 30 meses. Aproximadamente 83% das crianças com raquitismo foram descritas como afro-americanas ou negras, e 96% foram amamentadas. Entre as crianças amamentadas, apenas 5% dos registros indicaram suplementação de vitamina D durante a amamentação. A Academia Americana de Pediatria (AAP) recomendou recentemente uma administração mínima de 200 UI/d de vitamina D para todos os bebês, começando no primeiro 2 meses da vida. Bebês com pele escura são de alto risco de deficiência porque a melanina da pele compete com 7-dihidrocolesterol para luz ultravioleta, diminuindo assim a vitamina D3 sintetizada na pele. Estudos recentes relataram altas taxas de hipovitaminose entre adolescentes e adultos nos Estados Unidos, particularmente entre indivíduos

negros. Embora dados nacionais sobre a prevalência de hipovitaminose D entre as crianças ainda não estão disponíveis, esse estudo foi baseado em relatórios publicados de 2000 e 2001 de casos de raquitismo clínico.

Saraiva et al, 2007 realizou um estudo no Departamento de Endocrinologia e Geriatria da Universidade Federal de São Paulo e pesquisaram a prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e ambulatoriais moradores da cidade de São Paulo. Observaram que as fraturas osteoporóticas em idosos está relacionada às concentrações reduzidas de vitamina D e conseqüentemente o hiperparatireoidismo secundário, sendo os institucionalizados de maior risco. Nesse estudo avaliaram as concentrações plasmáticas de 25 hidroxivitamina D (25 OHD), paratormônio (PTH) e cálcio ionizado (Cai), assim como a hipovitaminose D e o hiperparatireoidismo secundário. A casuística foi com 177 pacientes institucionalizados (125 mulheres e 52 homens) com idade média de 76,6 anos DP- desvio padrão de (9) e 243 idosos ambulatoriais (168 mulheres e 75 homens) com idade média de 79,1 e DP (5,9). Concluíram que 71,2% do grupo institucionalizado e 43,8 % do ambulatorial possuíam valores de 25OHD menores do que o mínimo recomendado de 50 nmol/l. O hiperparatireoidismo secundário ocorreu em 61,7 % dos pacientes institucionalizados e em 54% dos ambulatoriais. As mulheres apresentaram valores mais baixos que os homens. Os autores sugerem doses eficientes de vitamina D para os idosos e especialmente para aqueles de maior risco.

Nesse âmbito, uma série de avaliações epidemiológicas mostra que uma significativa parcela da população mundial, independentemente da idade, etnia e da localização geográfica, apresenta baixos níveis de vitamina D. Em território brasileiro, os estudos mostram prevalência de baixos níveis de 25(OH)D em cerca de 60% dos adolescentes; de 40% e 58% entre adultos jovens, e entre 42% e 83% em idosos, com taxas mais altas entre indivíduos com idades mais avançadas. A ação clássica da 1,25(OH)₂ D é a regulação do metabolismo do cálcio e fósforo por meio do controle dos processos de absorção intestinal e reabsorção renal desses íons, mantendo-os em concentrações plasmáticas suficientes para assegurar a adequada mineralização e o crescimento ósseo em crianças e adolescentes e a saúde óssea global em todas as etapas da vida. Os diferentes fenótipos dos indivíduos podem apresentar em relação à homeostase da vitamina D podem

resultar também de particularidades genéticas, o tempo de exposição e a proporção do corpo exposto necessários para uma adequada síntese de vitamina D3 na pele são questões difíceis de serem definidas e não podem ser tituladas como uma simples regra geral, uma vez que o nível de vitamina D3 sintetizado pelo indivíduo depende da latitude em que mora, estação do ano, cor da pele, hábitos alimentares e de vestimenta e da determinação genética. Outras abordagens de estudos de análise gênica sugerem que os níveis de 25(OH)D possam estar também relacionados à ancestralidade, com níveis mais baixos em indivíduos com maior grau de ancestralidade africana. Apesar de sua reconhecida importância, os dados de estudos laboratoriais e epidemiológicos não justificam uma triagem populacional universal para avaliação dos níveis de 25(OH)D, sendo essa indicada aos grupos que apresentem fatores de risco para deficiência e nem intervenção terapêutica de suplementação generalizada com o objetivo de prevenir o aparecimento de determinadas doenças. (CASTRO, 2011).

Ronchi et al em 2012 publicou na Revista de Residência Médica da Universidade Federal do Paraná um estudo retrospectivo de 210 prontuários de pacientes que estiveram em consulta no período de janeiro a junho de 2011, que continham dosagem sérica de vitamina D para demonstrar a prevalência de Hipovitaminose D em população de consultório médico. Foi possível demonstrar uma alta prevalência de hipovitaminose D na população estudada (70% dos pacientes). Não houve diferença significativa entre os sexos e os grupos etários, nem quanto à sazonalidade (entre os meses de verão e de inverno). Não foi detectado nenhum fator de risco. Encontraram uma alta prevalência da hipovitaminose D uniformemente distribuída na população estudada.

1.3.1 ODONTOLOGIA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Spezzia em 2017 realizou um levantamento bibliográfico com busca nas bases PubMed, Scopus, LILACS de estudos sobre as manifestações clínicas da osteoporose a nível do complexo ósseo maxilo-facial. O osso alveolar e o cemento com o avanço da idade sofrem alterações similares às que ocorrem em outros tecidos, tais como: osteoporose, diminuição da vascularização e redução na capacidade metabólica de cicatrização. O osso osteoporótico mostra-se muito mais poroso do que o osso normal, resultado do processo aumentado de reabsorção

óssea, que é proveniente de atividade predominantemente osteoclástica e ocorrem modificações na arquitetura trabecular óssea. Os efeitos da osteoporose na cavidade bucal são representados pela redução do rebordo alveolar; diminuição da massa e densidade óssea maxilar e edentulismo. São também relatadas, diminuição da espessura óssea cortical, representada pelo aumento da porosidade cortical da mandíbula, que depende da idade e da perda óssea presente, com afilamentos na mandíbula e reabsorção na cortical inferior, visíveis nas radiografias panorâmicas, além de dores relacionadas ao seio maxilar e a ocorrência de fraturas e de alterações periodontais, configurando a presença desta doença óssea como indicador de risco que contribuiria para a progressão da doença periodontal.

Segundo Vargas et al, 2018 a osteoporose é classificada em tipo I e II. A tipo I apresenta rápida perda óssea e acomete mulheres recentemente menopausadas, atingindo predominantemente o osso trabecular. A tipo II, ou senil, é relacionada ao envelhecimento, ocorrendo uma diminuição na formação óssea e perda proporcional dos ossos cortical e trabecular. Essa doença tem maior ocorrência na população feminina, em função desta apresentar um menor pico de massa óssea e das consequências provenientes da menopausa. A redução de estrogênio pode causar uma perda massiva e acelerada de massa óssea.

Gong et al, 2018 realizaram um estudo em laboratório com ratos para avaliar se a deficiência 1,25-dihidroxyvitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) em camundongos com exclusão direcionada da codificação genética 25-hidroxitaminD-1 α hidroxilase [$1\alpha(\text{OH})\text{ase}$] ($1\alpha(\text{OH})\text{ase}^{-/-}$ camundongos) resulta em perda óssea alveolar e inflamação periodontal in vivo. No presente estudo, $1\alpha(\text{OH})\text{ase}^{-/-}$ camundongos e seus companheiros do tipo selvagem, do desmamar até 10 semanas ou 12 meses de idade, receberam uma dieta normal, na qual eles estavam hipocalcemia e hipofosfatemia, foram submetidos a uma dieta de resgate de alto cálcio e fósforo, que normalizou seu cálcio sérico e fósforo. Avaliou então o possível papel de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Deficiência D na homeostase óssea alveolar, determinando índices ósseos, incluindo volume osso alveolar, marcadores ósseos, e o número de osteoblastos e osteoclastos. Também examinou o efeito da deficiência $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na inflamação e colapso de colágeno no periodonto. Foi constatado que ambos $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e $25(\text{OH})\text{D}$ regulam respostas inflamatórias em células do ligamento periodontal através do VDR(receptor vitamina D e pode afetar processos

inflamatórios em doença periodontal. Há um importante papel contributivo do cálcio em conjunção com 1,25(OH)₂D para transporte mamário de cálcio em barragens de lactação e para crescimento esquelético e volume de osso no recém-nascido. Esse estudo sugere que os danos ósseos alveolares causados pela deficiência 1,25(OH)₂D é devido à diminuição na formação óssea e não aumento da reabsorção óssea. Em outro estudo esses autores identificaram que a ablação direcionada do gene VDR também desenvolvem formação e mineralização anormal do osso alveolar no osso da mandíbula. Concluíram que a deficiência de 1,25-dihidroxitamina D acelerou a perda óssea alveolar inibindo formação óssea osteoblásticas e aumento da degeneração do tecido periodontal independente do envelhecimento e do cálcio extracelular e fósforo. Nesse estudo os dados obtidos a partir de 1α (OH)ase^{-/-} camundongos são consistentes e confirmam as anormalidades periodontais de VDR^{-/-} camundongos relatados anteriormente e fornece novos dados sobre o efeito prejudicial da deficiência da vitamina D no periodonto, fortalecendo assim a observação de que a vitamina D desempenha um papel protetor em tecidos periodontais e acelera a perda óssea alveolar.

Spezzia, 2020 A osteoporose pós-menopausa aflige comumente mulheres com faixa etária entre 50 e 70 anos, nessa situação têm-se redução de massa óssea, havendo comprometimento maior no osso trabecular. Já a osteoporose senil acomete indivíduos com faixa etária posterior aos 65 e 70 anos, havendo redução de massa óssea, advinda da redução de resposta hormonal e nutricional inerente a osteoblastos e osteoclastos, em decorrência da presença da senilidade. Na osteoporose senil, têm-se desmineralização óssea tanto no osso cortical quanto no trabecular. As manifestações da osteoporose senil em idosos que podem repercutir em âmbito bucal, a nível de ATM, podendo ocasionar manifestações de DTM e DOF (Dor oro facial). A realização de uma investigação detalhada pode averiguar se a osteoporose está agindo concomitantemente. Faz parte de uma anamnese completa a identificação de fatores predisponentes, que aumentam o risco da DTM; fatores iniciadores, que causam a instalação das DTMs e fatores perpetuantes, que interferem no controle da patologia. Dentre esses fatores possuem relevância, os fatores fisiopatológicos, através dos fatores sistêmicos envolvidos, como: doenças degenerativas, endócrinas, infecciosas, metabólicas, neoplásicas, neurológicas, vasculares e reumatológicas. A osteoporose manifesta-se

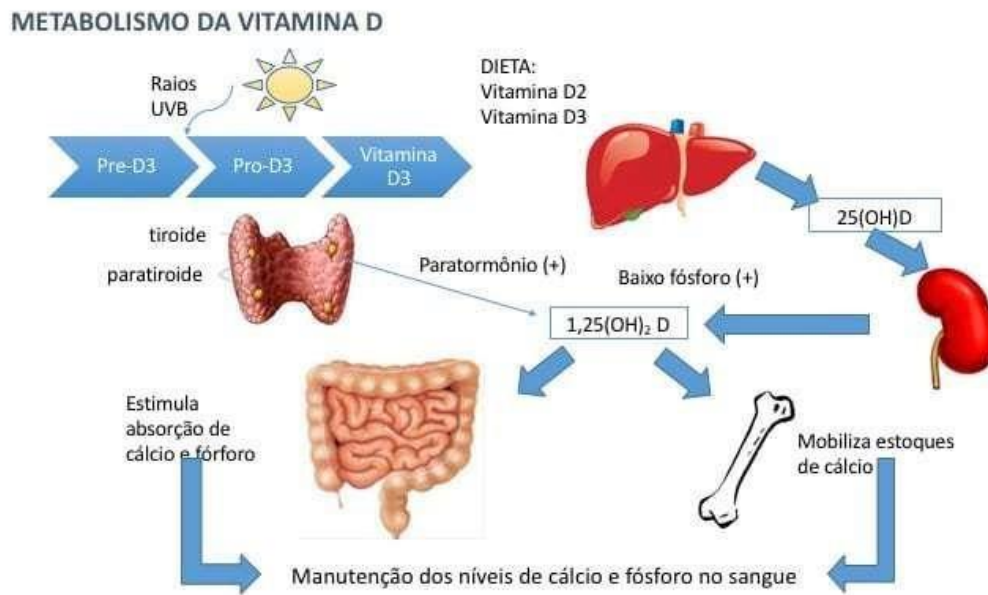
a princípio sistemicamente, podendo apresentar repercussões na cavidade oral à medida que a doença avança. Sabe-se que a osteoporose não possui cura e que essa doença permanece apenas sob controle terapêutico. Trata-se de doença que pode se manifestar em qualquer idade, inclusive na infância e na adolescência. Concluiu-se que a osteoporose pode influir nas manifestações clínicas das DOF, sendo fundamental o conhecimento e a conscientização pelo cirurgião dentista dessa doença sistêmica que pode acometer a saúde bucal dos seus pacientes.

1.3.2 Definição: Raquitismo, Osteomalácia e Hipertireoidismo secundário

O raquitismo é uma doença óssea metabólica caracterizada pela mineralização deficiente da cartilagem da placa epifisária em crianças, resultando em deformidades esqueléticas e retardo de crescimento. O raquitismo e a osteomalácia são manifestações diferentes do mesmo processo patológico subjacente. A osteomalácia é uma doença óssea metabólica caracterizada pela mineralização incompleta da porção orgânica da matriz subjacente do tecido ósseo maduro (osteóide) após o fechamento da placa epifisária em adultos. A osteoporose é uma doença esquelética complexa caracterizada por uma baixa densidade óssea e defeitos de microarquitetura do tecido ósseo, resultando em aumento da fragilidade e suscetibilidade a fraturas. No hiperparatireoidismo secundário, qualquer distúrbio que resulte em hipocalcemia elevará os níveis do paratormônio e pode ser causa de hiperparatireoidismo secundário. As causas mais frequentes da afecção são doença renal crônica (DRC), síndromes de má absorção e exposição solar inadequada crônica, que atuam por meio de alterações de vitamina D, fósforo e cálcio. A DRC resulta em redução dos níveis de 1,25-di-hidroxitamina D, hiperfosfatemia e hipocalcemia. O distúrbio mineral e ósseo da DRC é um distúrbio sistêmico do metabolismo mineral e ósseo causado pela DRC. Ele se manifesta por um ou pela combinação dos seguintes fatores: anormalidades do cálcio, fósforo, paratormônio (PTH) ou metabolismo de vitamina D; anormalidades na renovação óssea, mineralização, volume, crescimento linear ou força; calcificação vascular ou de outros tecidos moles. (BMJ Best Practice, 2018). A deficiência de vitamina D é relatada em todo o mundo, onde cerca de 1 bilhão as pessoas têm deficiência de vitamina D ou insuficiência. Uma vez que a deficiência de vitamina D pode causar raquitismo e osteomalácia, esta vitamina é, portanto, essencial para a manutenção da saúde óssea de crianças e adultos. O 25-hidroxitamina D (25[OH]D) é o mais abundante metabólito e o melhor indicador para avaliação dos níveis da vitamina D. O aumento de 1,25-dihidroxyvitamina D (1,25[OH]D) resulta na síntese de catelicidina, que é um peptídeo capaz de matar agentes infecciosos, aumentando assim a importância da vitamina D como um imunomodulador. Quando os níveis de soro 25(OH)D estão abaixo de 20 ng/mL, monócitos ou macrófagos são impedidos de desencadear essa resposta imune. Os efeitos relacionados à superdose são hipercalcemia (valores superiores a 10,6 mg/dl) e hiperfosfatemia (5-6 mg/dl). Baixos níveis de 25(OH)D estão associados a vários fatores como pigmentação da pele, uso de protetor solar, roupas, latitude, temporada do ano, poluição do ar, diminuição da ingestão de fonte de alimentos, síndrome de má absorção, obesidade, retirada da exposição solar, gravidez, idade, insuficiência renal ou hepática. (LINDEN ET AL, 2019).

O Raquitismo ocorre principalmente devido a uma deficiência de vitamina D. Resultados de mineralização deficiente do esqueleto maturação e mineralização reduzidas dos condrócitos na placa de crescimento dos ossos longos, particularmente em locais de crescimento rápido (articulações do antebraço distal, joelho e costochondral). As manifestações clínicas incluem o alargamento dos ossos dos punhos e joelhos, arqueamento das pernas, deformidades espinhais, fraturas, dor óssea e anormalidades dentárias. A deficiência de vitamina D causa o hiperparatireoidismo secundário, provocando um aumento da reabsorção óssea, causando uma redução da densidade mineral óssea que pode precipitar e exacerbar a osteopenia e a osteoporose. (BMJ BEST PRACTICE, 2018).

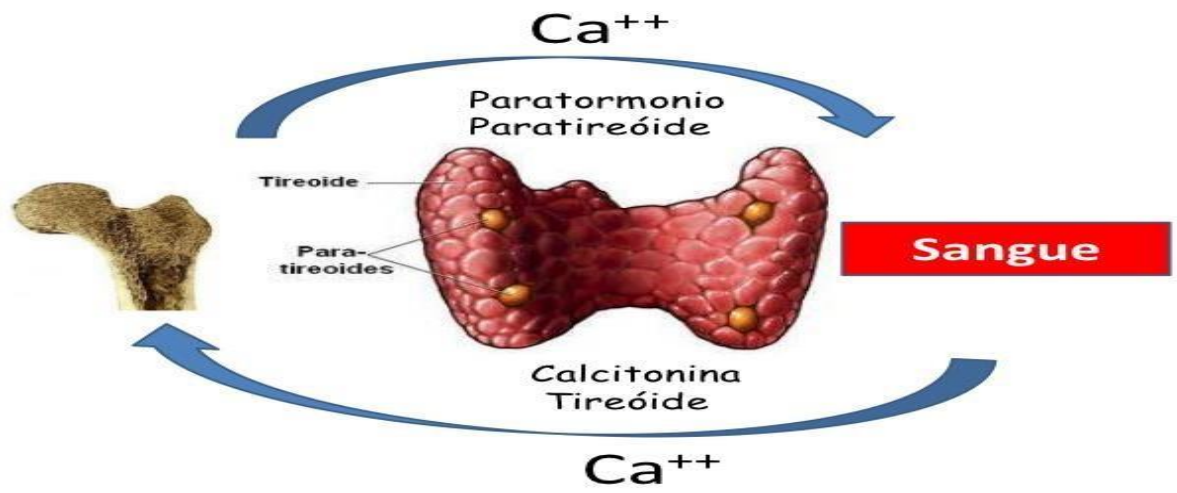
1 - METABOLISMO DA VITAMINA D



Fonte: Junior et al, 2011

A epiderme e o folículo piloso contêm a proteína ligadora de Ca (Cálcio) que é parcialmente dependente da vitamina D. (MECHIA, 1999)

No metabolismo da Vitamina D3/D2 simultaneamente com hormônio paratireoide (PTH) mantem concentrações de cálcio intracelulares e extracelulares dentro de uma faixa fisiologicamente aceitável. Quando as concentrações de vitamina D são inadequadas, a absorção intestinal de cálcio é diminuída. A ligeira diminuição das concentrações de cálcio sérico resulta a estimular a secreção de PTH, que por sua vez mobiliza cálcio e fósforo do osso para restaurar as concentrações de cálcio sérico a níveis normais. Concentrações de fosfatase alcalina sérica (ALP) aumentada indica os sinais clínicos de raquitismo. Baixas concentrações de soro 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] podem confirmar a deficiência de vitamina D como causa de raquitismo se o tratamento com vitamina D ainda não foi iniciado. “A vitamina D está disponível para humanos através da ação fotoquímica da luz solar ou luz ultravioleta na pele (7 dehidrocolesterol) e através de fontes dietéticas como óleos de fígado de peixe, peixes gordurosos e alimentos fortificados com vitamina D, particularmente leite de vaca, fórmula infantil e cereais de café da manhã.” (WEISBERG ET AL, 2003)

ESQUEMA 2 - Hormônio da Paratireoide (PTH)

FONTE: Tecido ósseo e muscular : <https://image.slidesharecdn.com/tecidosseoemuscular-121114183020-phpapp01/95/tecido-sseo-e-muscular-10-638.jpg>.

“A hipovitaminose D caracteriza-se por níveis séricos de 25OHD abaixo do limiar considerado suficiente para manutenção de uma secreção normal de PTH pelas paratireoide. Isto se aplica especialmente para o idoso, que parece necessitar de concentrações de 25OHD mais elevadas para manter níveis normais de PTH. Na miopatia associada à osteomalácia, coexistem deficiência de vitamina D e aumento dos níveis plasmáticos de PTH. Para quantificar se existem níveis adequados de vitamina D, deve ser dosada a concentração de 25(OH)D, que representa sua forma circulante em maior quantidade, com meia-vida de cerca de duas semanas. A maioria dos especialistas concorda que o nível de vitamina D deva ser mantido em uma faixa que não induza aumento dos níveis de PTH (paratormônio). Usando a elevação do PTH como biomarcador refletindo baixos níveis fisiológicos de vitamina D, a deficiência deve ser definida como concentração sérica inferior a 32 ng/mL (80 nmol/L) em adultos. Na insuficiência já se evidencia elevação nas concentrações de PTH circulantes, traduzindo um hiperparatireoidismo secundário, redução das concentrações de 1,25(OH)2D, assim como um maior risco de fraturas. Na deficiência de vitamina D já se evidenciam as alterações histológicas clássicas da osteomalácia e raquitismo, com deficiente mineralização da matriz osteóide, além de aumento acentuados dos níveis de PTH. Nesta situação, a hipocalcemia e hipofosfatemia pode estar associada. (PEDROSA E CASTRO, 2005)

As deficiências subclínicas de micronutrientes podem interferir no completo potencial genético da criança durante o crescimento físico e desenvolvimento mental. A 1,25 – (OH)2D3 é um hormônio que regula o metabolismo do cálcio e do fósforo. Assim sendo, sua principal função é manter os níveis séricos de cálcio e fósforo em um estado normal capaz de propiciar condições à maioria das funções metabólicas, entre elas a mineralização óssea. Por estar envolvida no crescimento esquelético, a vitamina D torna-se essencial durante a infância e adolescência. Níveis séricos normais de vitamina D promovem a absorção de 30% do cálcio dietético e mais de 60 – 80% em períodos de crescimento, devido à alta demanda de cálcio. Por isso durante a infância, a deficiência de vitamina D pode causar retardo de crescimento, anormalidade ósseas, aumentando o risco de fratura na vida adulta. As recomendações diárias de vitamina D são difíceis de estabelecer com exatidão, pois ela é produzida endogenamente e depositada no tecido adiposo por longos períodos, e suas necessidades também dependem do consumo dietético de cálcio e fósforo, idade, sexo, pigmentação da pele e exposição solar. A pele tem alta capacidade de sintetizar vitamina D. (BUENO E CZPIELEWSKI, 2008).

A concentração sérica para suficiência, insuficiência (deficiência de vitamina D). Em adultos, níveis de suficiência 25(OH)D entre 20 e 40 ng/mL (50 a 72 nmol/L). Em crianças e adolescentes, suficiência de vitamina D: 25(OH)D \geq 20 ng/mL (50 nmol/L), insuficiência de vitamina D, em adultos: 25(OH)D entre 15 e 20 ng/mL (37,5 e 50 nmol/L) insuficiência de vitamina D, em crianças 25(OH)D \leq 15 ng/mL (37,5 nmol/L. (MISRA, 2011).

“Nos seres humanos, apenas 10% a 20% da vitamina D necessária à adequada função do organismo provém da dieta.” As principais fontes dietéticas são a vitamina D3 (coleciferol, de origem animal, presente nos peixes salmão e atum) e a vitamina D2 (ergosterol, de origem vegetal, presente nos fungos comestíveis). Os restantes 80% a 90% são sintetizados endogenamente. “Além dos clássicos papéis de reguladora do metabolismo do cálcio e da saúde óssea, as evidências sugerem que a 1,25(OH)2 D module direta ou indiretamente cerca de 3% do genoma humano, participando do controle de funções essenciais à manutenção da

homeostase sistêmica, tais como crescimento, diferenciação e apoptose celular, regulação dos sistemas imunológico, cardiovascular e musculoesquelético, e no metabolismo da insulina. No sistema musculoesquelético, estudos laboratoriais mostram que a 1,25(OH)₂D participa da regulação do crescimento dos miócitos e do volume da massa muscular, do tônus e da força muscular, a partir de ações genômicas e não genômicas, estas últimas por meio do controle do influxo de Ca²⁺ e mudanças na voltagem das membranas das fibras musculares”. (CASTRO, 2011).

De acordo com Junior et al, 2011 a vitamina D é essencial para a absorção do cálcio e por isso influencia diretamente no metabolismo e composição da matriz óssea. É sintetizada pela pele através dos raios ultravioletas e adquiridas com a alimentação. Alguns fatores influenciam a concentração de vitamina D no plasma, dentre estes, podemos citar a incidência de radiação solar de acordo com altitude e latitude, estação do ano, a cor da pele, obesidade, hábitos culturais, alimentação, gravidez e envelhecimento. A deficiência de vitamina D apresenta graves repercussões na criança, Raquitismo e no adulto Osteomalácia.

“A absorção do cálcio diminui com a idade. O cálcio ingerido pelas crianças é absorvido em torno dos 75%, nos adultos de 30 a 50%. A vitamina D ativa a absorção do cálcio intestinal e é necessária sua suplementação em pessoas idosas, sedentárias ou internadas”. (VARGAS ET AL, 2018).

O processo de remodelação óssea equilibrado (homeostase) é necessário para que não aconteça a destruição óssea, ele é essencial para saúde óssea ao longo da vida. A vitamina 1,25(OH)₂D é sinalizada em osteoblastos/osteócitos e contribui para a homeostase óssea. (GONG ET AL,2018).

“A Sociedade Endócrina instituiu que considera crianças e adultos com níveis de 25 (OH) D de 20 ng/mL ou menos deficientes em vitamina D. A insuficiência de vitamina D ocorre quando os indivíduos têm níveis entre 21 e 29 ng/mL, enquanto a suficiência de vitamina D ocorre quando os indivíduos têm níveis de 30 ng/mL ou mais.” (ALMOAMMAR,2018)

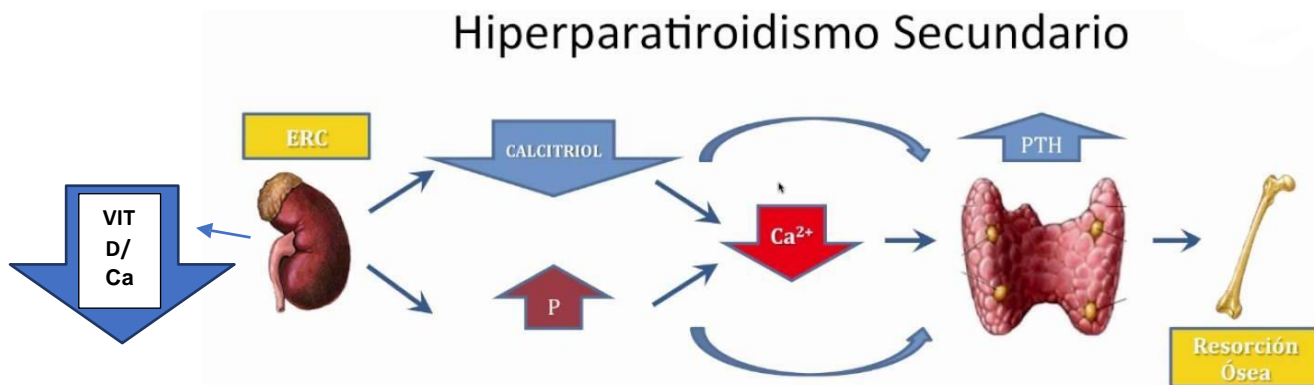
“A vitamina D foi identificada no início do século XX e foi inicialmente considerado como um nutriente. Agora foi classificada como um hormônio devido à sua regulação do metabolismo de cálcio e fósforo juntamente com o hormônio paratormônio.” A vitamina D₂ é obtida da dieta, representa apenas 20% das necessidades corporais, sendo importantes para idosos, pessoas institucionalizadas e habitantes de climas temperados. E a vitamina D₃ é produzida pelo corpo através dos raios solares na pele e, representa 80% da obtenção mais

eficaz. No Brasil, existem poucos estudos sobre prevalência de hipovitaminose D. (LINDEN ET AL, 2019).

1.3.3 AÇÕES DA VITAMINA D

Ações através de um receptor específico (VDR), a vitamina D age sobre o músculo esquelético envolve o transporte de cálcio e a síntese proteica até a cinética de contração muscular. A deficiência de vitamina D tem sido relacionada à diminuição da força e da massa muscular, com prejuízo do equilíbrio e aumento da incidência de quedas. Os efeitos musculares da vitamina D estão de alguma maneira associados ao PTH e provavelmente ao metabolismo do cálcio. Porém, é difícil definir o papel isolado de cada um, devido à interdependência entre baixos níveis de cálcio e de vitamina D e a presença de hiperparatireoidismo secundário. Por outro lado, um aumento na ingestão, ou mesmo a suplementação oral de cálcio podem suprimir a secreção de PTH e minimizar os efeitos do hiperparatireoidismo secundário. (PEDROSA E CASTRO, 2005)

ESQUEMA ADAPTADO 3 – HIPERTIREOIDISMO SECUNDÁRIO



FONTE: "Compilação do autor - https://www.youtube.com/watch?v=pm_zjUtBHD8

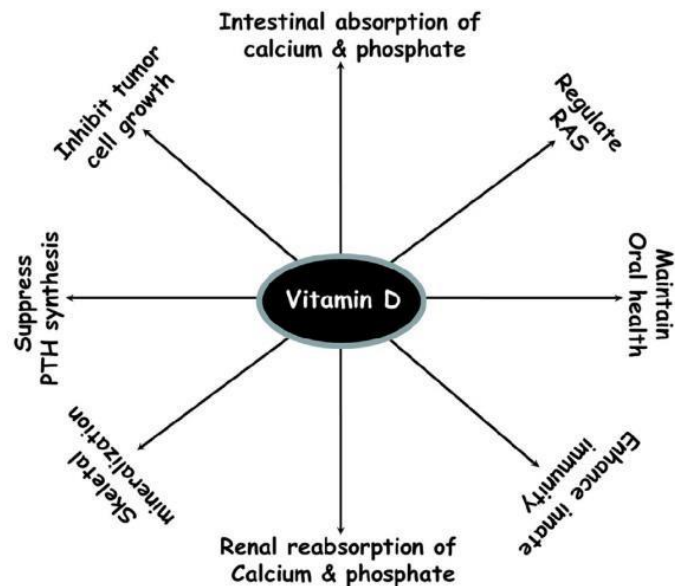
A vitamina D e o diacilglicerol (participa do metabolismo de lipídios - ativação da proteína quinase C , que é responsável pela fosforilação de diversas proteínas-alvos. A vitamina D - 1, 25, dihidroxicolecalciferol (1, 25, DHCC) foi identificada como um fator importante no movimento dentário ortodôntico, é uma forma biologicamente ativa de vitamina D e tem um papel potente na homeostase de cálcio. Uma diminuição no nível de cálcio soro (25 OH) estimula secreção de hormônio paratireoide (paratormônio), que por sua vez aumenta excreção de PO₄-3(fosfato), reabsorção de Ca dos rins, e hidrogenação de 25 OH, hidroxicoalciferol para 1, 25, DHCC. Esta última molécula tem se mostrado uma potente estimulador da reabsorção óssea induzindo diferenciação de osteoclastos de seus precursores. Também é implicado em aumentar a atividade dos osteoclastos existentes. Além da atividade de reabsorção óssea, 1, 25 DHCC é conhecido por estimular a mineralização óssea e diferenciação de células osteoblásticas. (KRISHNAN E DAVIDOVITCH, 2006).

Além do metabolismo do cálcio e da formação óssea, incluindo sua interação com o sistema imunológico, o que não é uma surpresa, tendo em vista a

expressão do receptor de vitamina D em uma ampla variedade de tecidos corporais como cérebro, coração, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireoides. (MARQUES ET AL, 2010)

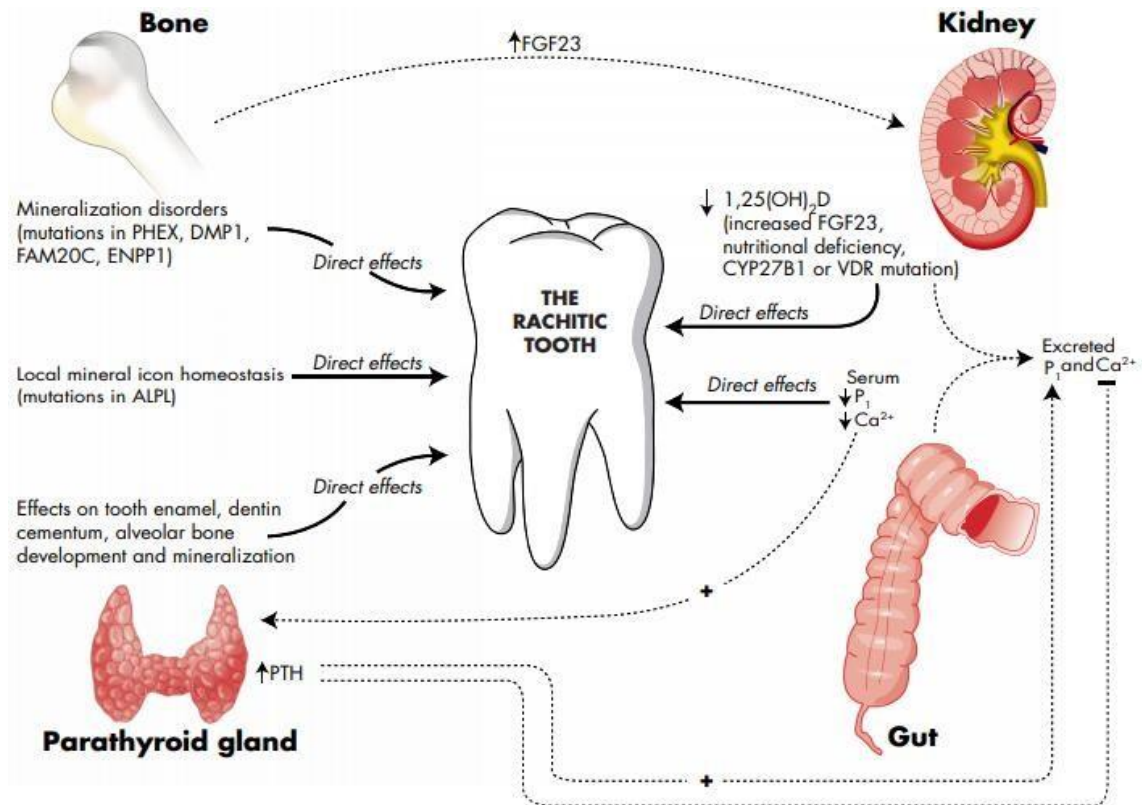
A função da vitamina D é manter as concentrações séricas de cálcio e fosfato, importantes para muitas funções fisiológicas, como metabolismo ósseo e a homeostasia do cálcio. Elas incluem mineralização normal do osso, contração muscular, condução nervosa e prevenção da tetania hipocalcêmica. A deficiência nos níveis de vitamina D está associada à várias complicações sistêmicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças infecciosas e imunológicas. Nas concentrações adequadas a vitamina D pode estar relacionada com menor incidência de câncer: próstata, mama e cólon. (ALMOAMMAR,2018).

ESQUEMA 4 – PRINCIPAIS FUNÇÕES DA VITAMINA D



FONTE: Uwitonze et al, 2017 - RAS: sistema de renina-angiotensina; PTH: hormônio paratireoide.

ESQUEMA 5 – O DENTE RAQUÍTICO



FONTE: Foster et al, 2013

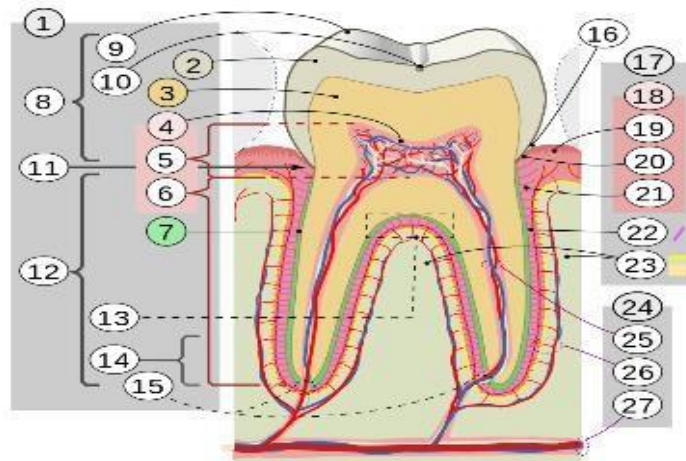
Segundo Foster et al, 2013 além da deficiência nutricional ou falta de exposição à luz solar como fontes para deficiência de vitamina D, existem também deficiências hereditárias decorrentes de mutações de perda de função em genes codificando elementos da máquina metabólica vitamina D. Estes incluem perda de 1(OH)ase atividade (ou seja, mutação no gene CYP27B1; raquitismo dependente de vitamina [VDDR] tipo 1, VDDR-I; Fenótipo MIM 264700) e perda da função VDR ou sinalização (VDDR tipo 2, VDDR-IIa; MIM 277440;).

1.3.4 REAÇÕES A NÍVEL MOLECULAR, CELULAR E TECIDUAL

A cartilagem condilar da mandíbula é composta por uma cartilagem fibrosa (suporta cargas) e uma cartilagem hialina (participa da ossificação endocondral e no crescimento da mandíbula). (RAMIREZ – YAÑEZ, 2004).

A remodelação no periodonto é essencial para que ocorra a movimentação dentária ortodôntica, esse processo biológico está presente na mecânica fixa, removível e ortopédica. (KRISHNAN E DAVIDOVITCH, 2006).

ESQUEMA 6 - ESTRUTURAS DO LIGAMENTO PERIODONTAL (LP)



FONTE: LP: Secção transversal do dente:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cross_sections_of_teeth_intl.svg.

O LP (ligamento periodontal) é considerado um dos mais altamente metabólicos tecidos ativos no corpo. As matrizes MMPs (metaloproteinases) juntamente com seu inibidor TIMP (tecido inibidor de MMPs), sugerindo que essas enzimas têm um papel importante na remodelagem da ECM (matriz extracelular). A indução de força a nível tecidual produz alterações locais na vascularização, reorganização matricial celular e extracelular, levando à síntese e liberação de vários neurotransmissores, citocinas, fatores de crescimento e estimulantes e metabólitos de ácido araquidônico. (KRISHNAN E DAVIDOVITCH, 2006).

A cartilagem condilar é diferente em muitos aspectos da cartilagem articular de ossos longos e sempre manteve uma certa "mística" para a profissão odontológica. A cartilagem condilar tem a capacidade de se adaptar a alterações no equilíbrio mecânico do esqueleto, mesmo no adulto. (MEIKLE, 2007).

As forças ortodônticas em virtude da alteração do fluxo sanguíneo e do ambiente eletroquímico localizado, perturbaram o ambiente homeostático do espaço

PDL, assim abruptamente inicia alteração dos eventos bioquímicos e celulares que resultará na remodelação óssea, sem causar dano tecidual. Concluiu-se que a inflamação dos tecidos periodontais ocorre cada vez que eles são expostos a uma força ortodôntica, se a magnitude é leve ou pesada. A cascata de reabsorção óssea envolve uma série de etapas direcionadas para a remoção tanto do mineral quanto dos constituintes orgânicos da matriz óssea por osteoclastos. Após a diferenciação dos osteoclastos, os não minados, camadas osteóide na superfície óssea é removida pelos osteoblastos. Essas células produzem várias enzimas como MMPs, colágenos e gelatinas (MMPS) que ajudam osteoclastos no acesso ao subjacente, osso mineralizado. (KRISHNAN E DAVIDOVITCH, 2006).

Em primeiro lugar para entender a questão central do crescimento condilar, devemos entender por que a cartilagem está presente em um osso de membrana. A cartilagem secundária sempre se desenvolve nos ossos de membrana, mas apenas em articulações móveis, ou onde a musculatura criava condições de tensão. As células são, portanto, multipotenciais e podem formar cartilagem ou osso, dependendo das circunstâncias ambientais. A mudança da osteogênese para a condrogênese resultou do desenvolvimento evolutivo de um processo condilar articular na mandíbula (dentária) de mamíferos e, como consequência, das demandas funcionais alteradas do periosteio que cobrem as superfícies articulares. A atividade funcional também desempenha um papel no crescimento da cartilagem epifisária. As cartilagens condilares e epifisárias compartilham alguns dos mecanismos de controle genético que regulam a condrogênese. O PTH-rp (proteína relacionada ao hormônio paratireoide) é produzido principalmente no pericôndrio, enquanto o receptor PTH / PTH-rp é expresso por condrócitos pré-hipertróficos. Também é comum a degradação da matriz mineralizada que ocorre durante a ossificação endocondral por uma combinação de ação osteoclástica e expressão de MMP (metaloproteinases da matriz). Todas as três principais classes de MMPs e seus TIMPs inibidores (inibidores teciduais de metaloproteinases) foram identificados nos condrócitos e na matriz de ossos longos e cartilagem condilar. Os estímulos mecânicos decorrentes da atividade funcional da ATM são essenciais para a diferenciação e manutenção da cartilagem condilar. (MEIKLE, 2007).

Os bisfosfonatos são utilizados como medicamentos controladores da osteopenia, na prevenção da osteoporose humana, entre outras indicações. Ao serem incorporadas à matriz óssea, juntamente com os íons minerais, especialmente o cálcio, as moléculas de bisfosfonatos tomam parte na estrutura óssea e, em futuro breve, serão reabsorvidas durante a remodelação natural do esqueleto. As moléculas de bisfosfonatos - ao serem transportadas, juntamente com os componentes isolados do osso, através do citoplasma dos clastos - induzem eventos bioquímicos capazes de iniciar a sua apoptose. Esta forma de morte natural - na qual as células são mortas por fragmentação estrutural, sem derramamento enzimático ou molecular que induza à inflamação - reduz o índice de reabsorção óssea e sua velocidade de remodelação. Desta forma, os bisfosfonatos contribuem no controle de um turnover ósseo acelerado, prevenindo a osteopenia e a osteoporose. Os efeitos dos bisfosfonatos podem ser compreendidos em três níveis: tecidual, celular e molecular. Os bisfosfonatos reduzem a extensão das regiões em reabsorção e a profundidade nas áreas erodidas. Os bisfosfonatos não são drogas anti-remodelação óssea, mas sim moduladoras ou reguladoras do processo. O paciente com Raquitismo e

Osteomalácia terá a reabsorção óssea anormal quando não está fazendo o uso de bisfosfonatos. (CONSOLARO E ORTIZ CONSOLARO ,2008).

1.3.5 METALOPROTEINASES

“O primeiro relato sobre metaloproteinases (MMP) foi publicado em 1962 por Jerome Gross e Charles Lapière, que encontraram uma enzima ativa em cultura de pele que degradava colágeno tipo I”. As metaloproteinases (MMPs) são uma família de endopeptidases Zn²⁺- dependente, que promovem a degradação (digerem proteínas) da matriz extracelular (MEC), podendo também ser chamadas de matrixinas. Todos os membros dessa família são secretados como proenzimas. Essas proenzimas são liberadas por neutrófilos, monócitos, macrófagos, fibroblastos e, além disso, também podem ser secretadas pelas células tumorais em resposta a uma variedade de estímulos. A família das MMPs inclui cerca de 25 proteínas, as quais podem ser divididas em: collagenases (MMP-1, 8 e 13), gelatinases (MMP-2 e 9), estromelisinases (MMP3, 7 e 10), matrilisinases (MMP-7 e 26), MMPs tipo membrana (MMP-14, 15, 16, 17 e 24) e outras MMPs. Gelatinase B (MMP-9) e gelatinase A (MMP2) são dois membros intimamente relacionados da família MMP que degradam colágeno desnaturado ou gelatinas. (ARAUJO ET AL, 2011).

QUADRO ADAPTADO 1 - FAMÍLIA DAS METALOPROTEÍNAS(MMPS)

Enzyme	Classification	Substrate
MMP-1	Collagenase	Collagens I, II, III, VII, VIII, X, and XI, gelatin, entactin, tenascin, aggrecan, fibronectin, vitronectin, myelin basic protein, ovostatin, casein, MMP-2, MMP-9, proMMP-2, proMMP-9
MMP-8	Collagenase	Collagen I, II, and III, fibronectin, PGs, aggrecan, ovostatin
MMP-13	Collagenase	Collagens I, II, III, IV, IX, X and XIV, gelatin, tenascin, plasminogen, osteonectin, fibronectin, aggrecan, casein
MMP-18	Collagenase	Collagen, gelatina
MMP-2	Gelatinase	Collagen I, III, IV, V, VII and X, gelatin, fibronectin, laminin, aggrecan, elastin, vitronectin, tenascin, myelin basic protein
MMP-3	Stromelysins	Collagen III, IV, V, IX, X and XI, gelatin, aggrecan, elastin, fibronectin, vitronectin, laminin, entactin, tenascin, decorin, myelin basic protein, ovostatin, casein, osteonectin, proMMP-1, proMMP-3, proMMP-8, proMMP-9
MMP-9	Gelatinase	Collagen IV, V, XI, elastin, aggrecan, decorin, laminin, entactin, myelin basic protein, casein
MMP-10	Stromelysins	Collagens III, IV and V, gelatin, elastin, fibronectin, aggrecan, casein

MMP-11	Stromelysins	Gelatin, fibronectin, collagen IV, laminin, elastin, casein, PGs
MMP-27	Stromelysins	Gelatin
MMP-7	Matrylisin	Collagens I and IV, gelatin, elastin fibronectin, vitronectin, laminin, entactin, tenascin, aggrecan, myelin, proMMP-1, proMMP-2, proMMP-9 transferrin, casein
MMP-26	Matrylisin	Collagen IV, gelatin, fibronectin, fibrinogen, pro-MMP9
MMP-14	MT-MMP (membrane type)	Collagen I, II and III, gelatin, fibronectin, tenascin, vitronectin, laminin, entactin, aggrecan, vibronectin, pro-MMP2
MMP-15	MT-MMP (membrane type)	Fibronectin, tenascin, entactin, laminin, aggrecan, gelatin, vibronectin, pro-MMP2
MMP-16	MT-MMP (membrane type)	Collagen III, gelatin, fibronectin, casein, laminin, pro MMP-2
MMP-17	MT-MMP (membrane type)	Gelatin, fibrinogen, pro MMP-2
MMP-24	MT-MMP (membrane type)	Fibronectin, gelatin, proteoglycans, pro-MMP2
MMP-25	MT-MMP (membrane type)	Collagen IV, gelatin, fibronectin, proteoglycans, pro-MMP2
MMP-12	Other Enzymes	Collagens I, V and IV, gelatin, elastin, fibronectin, vitronectin, laminin, entactin, osteonectin, aggrecan, myelin, vitronectin, fibrinogen
MMP-19	Other Enzymes	Collagen I and IV, gelatin, lamin, entactin, fibronectin, aggrecan.
MMP-20	Other Enzymes	Amelogenin, aggrecan.
MMP-21	Other Enzymes	N.D.
MMP-23	Other Enzymes	Gelatin
MMP-28	Other Enzymes	Casein

FONTE: Tokuhara et al, 2019 - MMPs, de acordo com sua classificação e substrato

“A primeira MMP (colagenase) foi identificada nas caudas dos girinos durante a metamorfose em 1962 por Gross e Lapière.” Desde a descoberta da atividade colagenolítica no osso, a maioria das MMPs foi detectada nos osteoblastos, osteócitos, osteoclastos e condrócitos do tecido ósseo, onde são

conhecidos por desempenhar funções específicas, dependendo do processo. (PAIVA ET AL, 2017)

Embora se saiba que várias MMPs são expressas no tecido ósseo e cartilaginoso durante o desenvolvimento ósseo normal, os papéis para MMP-2, MMP-9, MMP-13, MMP14 e MMP-16 foram caracterizados em algumas patologias ósseas e esqueléticas, síndromes encontradas em humanos. Assim, a chave para entender o mecanismo molecular envolvido na remodelação óssea da MEC é a compreensão do equilíbrio entre as MMPs e seus inibidores. Dessa forma, em doenças associadas à osteólise ou perda óssea, um desequilíbrio da relação MMP / inibidor leva a remodelação óssea anormal. As MMPs estão envolvidas no processo de turnover ósseo, regulando a reabsorção (osteoclastos) e formação (osteoblastos), processo fundamental para remodelação óssea, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção estrutural do esqueleto ósseo. Paiva et al, 2017

“O osso é um especialista, vascular e dinâmico tecido conjuntivo em remodelagem constante para manter homeostase iônica fisiológica, dar apoio e proteção para tecido mole, e ser um reservatório de íons importante para vertebrados. Mecanicamente, o osso requer uma remodelagem coordenada e dinâmica na relação entre deposição/degradação de matriz extracelular (MEC), através de fatores de crescimento e outras moléculas de sinalização, o que resulta em remodelação da MEC — um importante pré-requisito para células adesão, migração, proliferação, diferenciação é bem conhecido que os osteoclastos reabsorve a matriz mineralizada e promover ainda a remodelagem do fração orgânica do osso, enquanto, por outro lado, osteoblastos são responsáveis pela por formação óssea depositando componentes na MEC. Tokura et al, 2019

QUADRO 2 –

MMPs	TIMPs
MMP-1	TIMP-4
MMP-2	TIMP-2; TIMP-3; TIMP-4
MMP-7	TIMP-1; TIMP-4
MMP-8	TIMP-1
MMP-9	TIMP-1; TIMP-3; TIMP-4
MMP-12	TIMP-1
MMP-13	TIMP-3
MMP-14	TIMP-2; TIMP-4

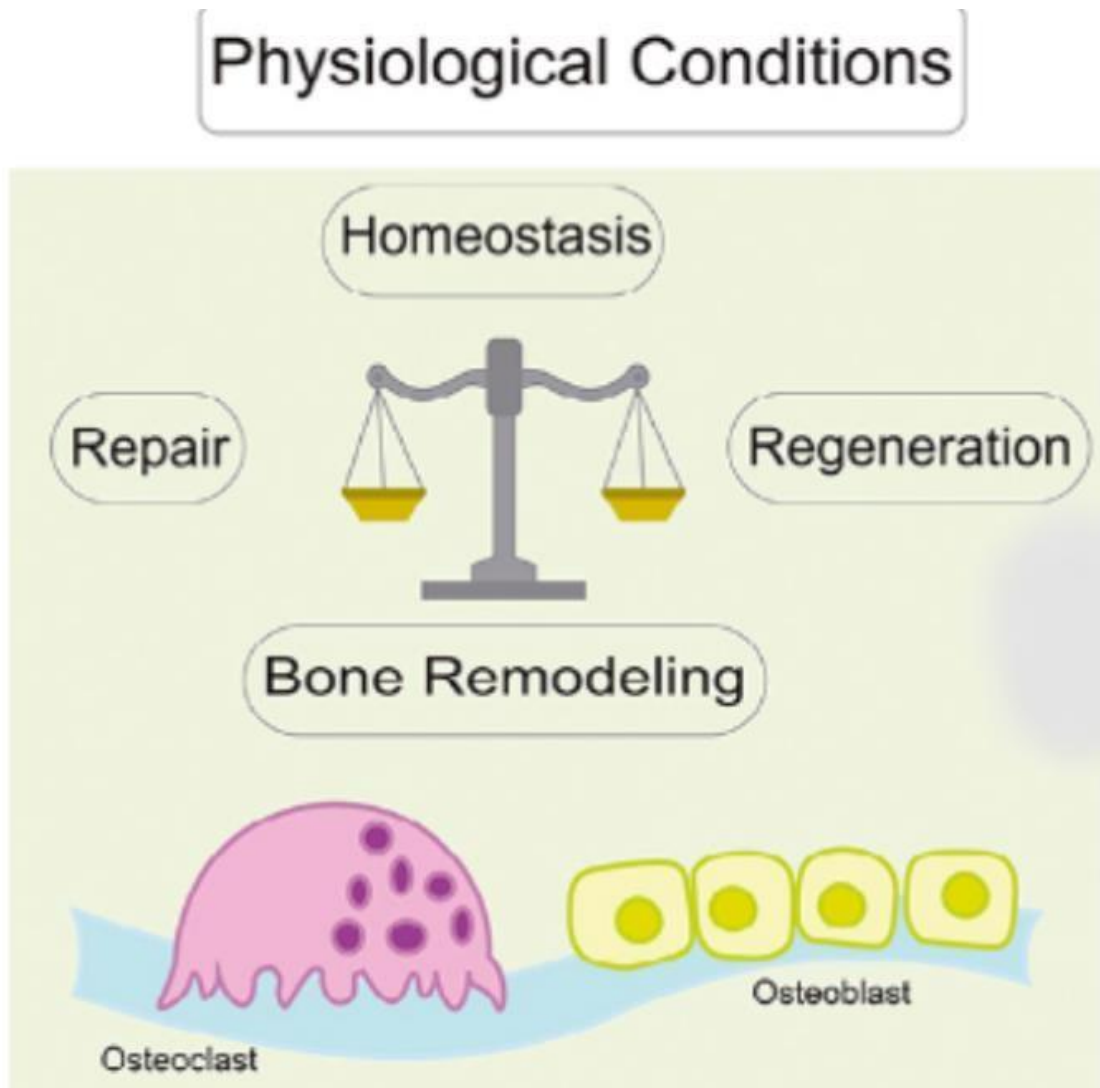
PRINCIPAIS

METALOPROTEINASES NO PROCESSO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA

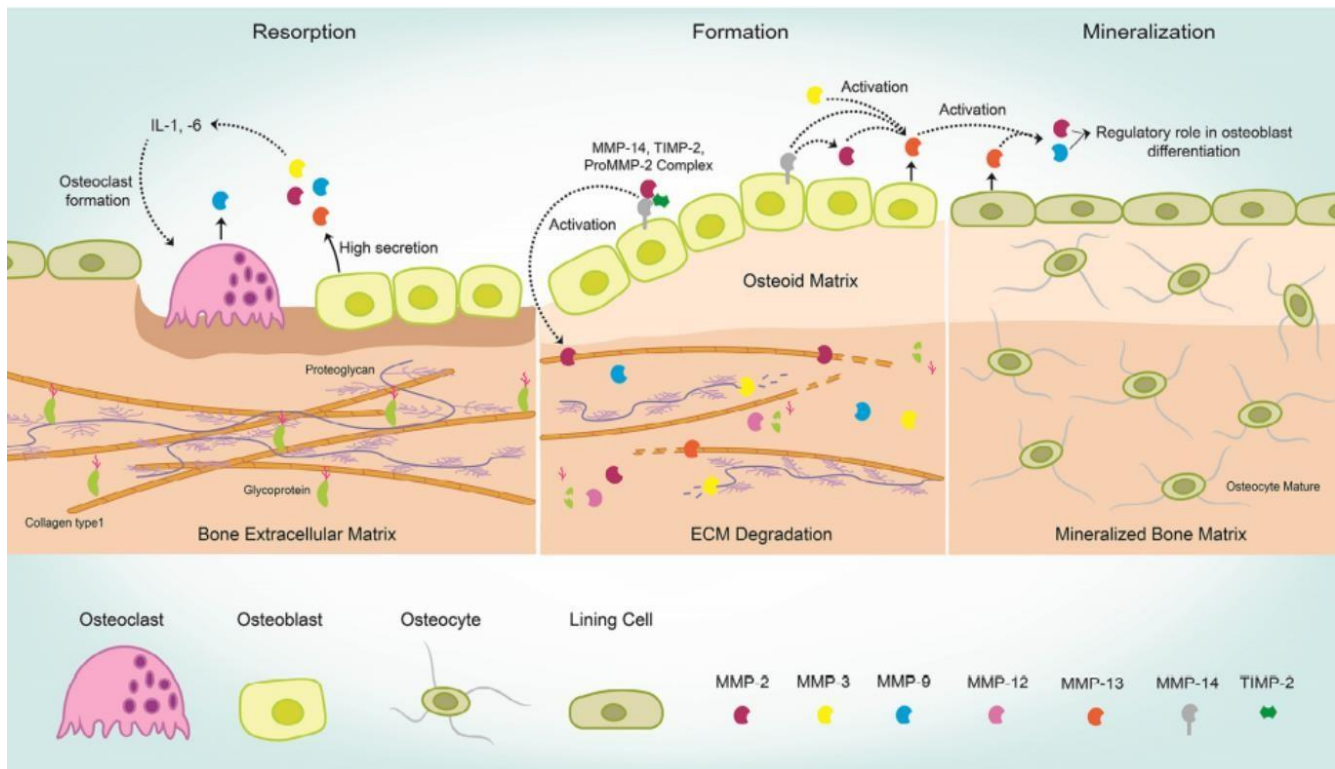
FONTE: Tokura et al, 2019 - Principais MMPs envolvidos em processos de reparação óssea e seus inibidores de tecido (TIMP).

A ausência de algumas moléculas, como MMP-9, MMP – 1, MMP-14, ou MMP-13 durante o desenvolvimento esquelético resulta em anormalidades graves no crescimento dos ossos longos, prejudicando a formação óssea normal. As MMPs foram listadas em muitos transtornos em artrite reumatoide (RA) e osteoartrite (OA), a MMP-9 estimula inflamação sinoviais e degradação mediadas por fibroblastos de cartilagem, contribuindo para a destruição articular, a MMP-1, MMP-2 e MMP-9 foram mais elevados em pacientes com AO. Tokura et al,2019

ESQUEMA 7 A E 7B - ENVOLVIMENTO DAS METALOPROTEÍNASES EM MECANISMOS BIOLÓGICOS



7 A – FONTE : Tohuara et al, 2019 - Condições fisiológicas normais das MMPs.



7 B - FONTE: Tokura et al, 2019 – Condições fisiológicas normais das MMPs.

1.3.6 Estudos Laboratoriais

A deficiência de vitamina D durante os períodos de desenvolvimento dos dentes pode resultar em defeitos de desenvolvimento, incluindo hipoplasia do esmalte, um fator de risco para o desenvolvimento de cárie precoce na infância e doença periodontal em adultos. (JUNIOR E ROSENBLATT, 2015).

“Na ortodontia, estudos de laboratório revelaram algumas evidências de que a vitamina D melhora o movimento do dente e a estabilidade da posição do dente. Pesquisadores em laboratório revelaram algumas evidências de que a vitamina D melhora o movimento dentário e a estabilidade da posição dentária.” (ALMOAMMAR, 2018)

O objetivo desta investigação de estudo era determinar por morfometria quantitativa sequencial a histogênese de mudanças metafíse tibial induzidas em ratos alimentados com altos níveis de cálcio dietético durante 10 dias e tratados com doses farmacológicas de 1,25(OH)₂ vitamina D₃. A hiperostose em ratos tratados com 1,25(OH)₂ D e alimentados com uma dieta de cálcio alta está associado à hiperplasia dos osteoblastos e aumento da superfície osteóide ativa causando o

aumento da formação óssea. A forma biologicamente ativa da vitamina D gera efeitos opostos no metabolismo ósseo, pode ser catabólica quando induz a reabsorção óssea e inibe a síntese de colágeno, assim como ser anabólica quando o cálcio dietético é elevado. Esta reabsorção *in vitro*, no entanto, deve-se ao aumento da atividade osteoclástica em vez de um aumento nos números de osteoclastos. Doses supra fisiológicas repetidas de 1,25(OH) D, na presença de altos níveis de cálcio dietético pode afetar um aumento no tecido ósseo e osteóide metáfise por vários mecanismos, incluindo aumento da formação matriz óssea, mineralização da matriz óssea prejudicada e diminuição dos osteoclastos. Os achados de aumento do número de osteoblastos e aumento superfície osteóide ativa associada ao aumento da metáfise. Neste estudo também sugerem que 1,25(OH) D, aumenta a síntese da matriz óssea. Acúmulo excessivo de osteóide, além de refletir aumento da produção matricial, pode refletir a mineralização matricial prejudicada. Os achados do presente estudo sugerem que elevado cálcio dietético pode modular a resposta do osso para 1,25 (OH)D, promovendo um aumento líquido no tecido ósseo, principalmente matriz óssea não mineralizado. Os dados ainda sugerem o acúmulo de osteóide pode ser mediado, pelo menos em parte por aumento da atividade osteoblásticas e aumento da produção de matriz óssea. O entendimento do mecanismo envolvido no fenômeno pode permitir manipulações dietéticas para aumentar a eficácia de 1,25(OH)D₃ no tratamento da doença osteopênica. (BOYCE E WEISBRODE, 1985).

Embora os vários aparelhos possam diferir no modo de ação, eles devem, em última análise, alcançar o mesmo efeito celular, ou seja, a reabsorção e aposição de osso alveolar para produzir movimento dentário na direção desejada. O objetivo do estudo foi determinar se a taxa e a quantidade de movimento dentário ortodôntico em uma amostra de gatos poderiam ser melhoradas pela injeção de um metabólito de vitamina D 1,25dihydroxycholecalciferol (1,25D) no ligamento periodontal. Após 21 dias de retração canina com uma mola de retração de fio leve, os dentes que tinham recebido injeções intraligamentar semanal de uma solução de 1,25D diluída em dimetilsulfoxida (DMSO) tinha se movido 60% mais do que os dentes de controle combinados ($P < 0,05$). O papel da vitamina D na manutenção da homeostase do cálcio em seres humanos foi bem documentada. É um hormônio esteroide que tem receptores específicos em muitos órgãos e tecidos alvo. Ele exerce sua ação ativando DNA e RNA dentro da célula alvo para produzir proteínas e enzimas que

podem ser usadas no processo de reabsorção óssea. Em particular, a forma ativa de vitamina D, 1,25-dihydroxycholecalciferol. (a partir de agora referido como 1,25D), é um dos mais potentes estímulos de atividade osteoclástica conhecida. Em vez de mostrar a imagem histológica clássica de um aumento do número de osteoclastos multinucleados residentes em lacunas, como foi visto no grupo de controle, o osso alveolar dos dentes experimentais demonstrou um todo frente de reabsorção coberto com muitos osteoclastos mononucleares e células precursoras do osteoclasto. Reabsorção óssea era evidente não só nas superfícies frontais do alvéolo, mas também no osso em torno dos sistemas vascular haversianos profundos dentro do alvéolo. Este artigo avaliou apenas a resposta inicial ao aplicar localmente a 1,25D e, portanto, não deve ser considerado como demonstração significativa para acelerar o movimento dos dentes. (COLLINS E SINCLAIR, 1988).

Este estudo comparou os efeitos das administrações locais da prostaglandina E2 (PGE2) e 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25-DHCC) sobre o movimento ortodôntico do dente em ratos. Um dos agentes mais estudados em animais e modelos clínicos é prostaglandina, Klein e Raisz relatou que prostaglandina E1 (PGE1) e prostaglandina E2 (PGE2) estimulada reabsorção óssea, agindo diretamente sobre os osteoclastos, e teve efeitos semelhantes ao do hormônio paratireoide. Outro agente que tem sido usado experimentalmente para o movimento ortodôntico é 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25-DHCC). A 1,25-DHCC é a forma biologicamente ativa de vitamina D e é considerado 1 dos 3 hormônios calcífico. Uma diminuição em o nível de cálcio sérico estimula a secreção de hormônio paratireoide. Para manter a homeostase de cálcio, o hormônio paratireoide aumenta a excreção de PO_4^{3-} , reabsorção de Ca^{2+} do rim e hidroxigenação de 25-hydroxycholecalciferol para 1,25- DHCC. Em vários estudos, 1,25-DHCC tem sido demonstrado para estimular a reabsorção óssea, induzindo a diferenciação de osteoclastos de seus precursores e aumentando a atividade dos osteoclastos existentes. Além de sua atividade de reabsorção óssea, 1,25 DHCC é conhecido por estimular a mineralização óssea e a dose de diferenciação de células osteoblásticas com dependência. Os resultados sugerem que 1,25 DHCC é mais eficaz na modulação do volume de negócios ósseos durante o movimento dentário ortodôntico, por causa de sua efeitos bem equilibrados na formação e reabsorção. A 1,25-DHCC atua diretamente no núcleo do células osteoprogenitoras com um mecanismo independente da cascata de nucleotídeos cíclicos. Os osteoblastos, são

os células-alvo para 1,25-DHCC. A PGE2 e 1,25-DHCC aumentaram a quantidade de movimento dentário em um período experimental de 9 dias com sem efeitos adversos detectáveis. Esse aumento pode ser considerado clinicamente significativo. Embora a quantidade de movimento dentário foi muito semelhante, a atividade osteoclástica no grupo PGE2 foi significativamente maior do que no grupo 1,25-DHCC. Por outro lado, no grupo 1,25-DHCC, o número de osteoblastos na superfície externa do alvéolo foi significativamente maior. Este achado indica que 1,25-DHCC promove a formação óssea de forma mais potente do que o PGE2, favorecendo o acoplamento de formação e reabsorção em remodelação óssea alveolar durante dente o movimento ortodôntico. (KALE ET AL, 2004).

Outro estudo investigou, histomorfometricamente, se 1,25(OH)2D3 afetou a formação óssea do movimento experimental do dente em ratos. É sabido que 1,25(OH)2D3 tem um efeito anabólico no metabolismo ósseo. Células osteoblásticas têm receptores com alta afinidade para 1,25(OH)2D3, um achado que fornece mais apoio para a ideia de sua função regulatória na formação óssea e mineralização. Estudos in vitro revelaram que 1,25(OH)2D3 regula a proliferação osteoblástica e a produção de colágeno tipo I, fosfatase alcalina e osteocalcina. Injeção local de 1,25-dihidroxitamina D3 na formação óssea aprimorada para estabilização dentária após movimento experimental dentário em ratos. Nesse estudo mostraram um aumento significativo na formação óssea induzida por 1,25(OH)2D3, na área de reabsorção do osso alveolar após movimento dentário. O uso de 1,25(OH)2D3 pode eventualmente ser capaz de promover o restabelecimento do tecido que sustenta os dentes depois tratamento ortodôntico. (KAWAKAMI E TAKANO YAMAMOTO, 2004).

1.3.7 RAQUITISMO E OSTEOMALACIA

“O Raquitismo é uma doença óssea caracterizada pela diminuição da mineralização da placa epifisária de crescimento e a osteomalácia é caracterizada pela diminuição da mineralização do osso cortical e trabecular, com acúmulo de tecido osteóide não mineralizado ou pouco mineralizado.” MECHIA, 1999

De acordo com Mechia,1999 a classificação relacionada à concentração de Ca, P e vitamina D se dá conforme a classificação abaixo:

- **Vitamina D**

Redução dos metabólitos circulantes

Exposição insuficiente à luz ultravioleta

Vitamina D insuficiente na dieta

Síndromes de má absorção

Metabolismo anormal

Hepatopatias crônicas

Insuficiência renal crônica

Acidose sistêmica

Uso de Anticonvulsivantes

Genéticas

Dependente de vitamina D tipo I: mutações no gene da enzima 1 α hidroxilase (12q 13), autossômica recessiva.

Dependente de vitamina D tipo II ou Resistente à vitamina D: mutações no gene do receptor da vitamina D (12q 14), autossômica recessiva. Defeitos da proteína transportadora da vitamina D - DBP (4q)_ou do seu receptor (megalina)

• **Fosfato**

Perda renal: tubulopatias, Síndrome Fanconi, oncogênica (fator humoral fosfatúrico - fosfatonina).

Síndromes de má absorção

Medicamentos: antiácidos (hidróxido de alumínio)

Genéticas

Hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X (Xp 22): mutações no gene PEX. Hipofosfatemia autossômica recessiva, ou dominante (12p 13).

Hipofosfatemia com hipercalcúria.

• **Cálcio**

Baixa ingestão

Síndromes de má absorção

- Defeitos primários da mineralização

Hereditários: hipofosfatasia autossômica recessiva

ou dominante (1p 36).

Adquiridos: uso de medicamentos como fluoretos, etidronatos, alumínio, chumbo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As manifestações clínicas são semelhantes nos diferentes tipos de raquitismo e osteomalácia, apesar de suas características específicas, sendo aquelas mais precoces nos casos hereditários. Os primeiros sinais e sintomas podem surgir desde o 1º ano de vida e progredir com a idade, principalmente nas regiões de desenvolvimento mais rápido. (MECHIA, 1999).

SINAIS E SINTOMAS

Atraso no fechamento das fontanelas cranianas, no crescimento, e no desenvolvimento motor; fronte olímpica, craniotabes, retardo na erupção dos dentes, que apresentam estrias, maior propensão às infecções e hipoplasia de esmalte. O abaulamento da junção costochondral determina o aparecimento do sinal conhecido rosário raquítico. Os ossos longos apresentam extremidades alargadas, encurvamentos, genu varo ou valgo, coxa vara. A coluna vertebral pode apresentar deformidades em “S”, cifose, escoliose e acentuação da lordose lombar. As fraturas não são frequentes. Outros sintomas são hipotonia, fraqueza muscular e dores. Convulsões decorrentes de hipocalcemia, assim como sinais de Chvostek e Trousseau, são características dos raquitismos dependentes de vitamina D tipo II. As infecções respiratórias são frequentes, principalmente quando a deformidade torácica é acentuada. Os casos adquiridos ocorrem em qualquer faixa etária, e os adultos apresentam osteomalácia com fraqueza muscular, dores e deformidades progressivas em coluna vertebral e nos membros inferiores. (MECHIA, 1999)

CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

O Raquitismo é caracterizado por epífises e metáfises alargadas, “em taça”, com linha de mineralização irregulares, sem contornos definidos e atraso na maturação. Nas demais regiões observa-se os sinais de osteomalácia, com osteopenia generalizada, encurvamento dos ossos longos, varismo ou valgarismo em membros inferiores, pseudo - fraturas (zonas de Looser) que são mais frequentes em colo de fêmur, omoplata, e púbis, fraturas, deformidades na caixa torácica e coluna vertebral: vertebra bicôncavas, cifo escoliose, lordose acentuada. Flutuações na severidade da doença durante o crescimento resulta no aparecimento de linhas radiodensas, paralelas a metáfise. Nos casos dependentes de vitamina D,

com hiperparatiroidismo dependente, há áreas de reabsorção subperiosteal e cistos. (MECHIA,1999).

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

O Raquitismo é caracterizado por alterações na placa epifisária de crescimento, onde a zona de hipertrofia está alongada e com desorganização da arquitetura das colunas celulares. A calcificação é retardada ou ausente, a vascularização é irregular através dos canais defeituosos. A camada irregular das metáfises mostra camadas de cartilagem não calcificadas. (MECHIA, 1999).

OSTEOMALÁCIA

A Osteomalácia mostra alterações na mineralização no osso cortical e trabecular com aumento da espessura osteóide, deficiente marcação da frente de mineralização com tetraciclina (intervalo de tempo de mineralização superior a 100 dias). Nos quadros dependentes de vitamina D há áreas com ação dos sinais de osteoclástica aumentada. Determinam o aparecimento da osteomalácia, em geral, como doença óssea adquirida na fase adulta, sendo menos frequente na infância. (MECHIA, 1999).

Marcadores ideais que ainda não existem seriam aqueles capazes de:

Diagnosticar osteoporose;

Diferenciar pacientes classificados como perdedores rápidos (e, portanto, com maior risco de perda e fratura) dos perdedores lentos, agregando sensibilidade e especificidade à medida de densidade óssea na avaliação de risco de fraturas;

Direcionar a terapêutica, ou seja, identificar os pacientes que se beneficiariam das medidas anti-reabsortivas (perdedores rápidos ou de alto turn over) ou das medidas de aumento da formação óssea (perdedores lentos, ou de baixo turn over);

Servir de marcadores da resposta à terapêutica;

Monitorar a aderência do paciente à terapia instituída. (SARAIVA E CASTRO, 2002)

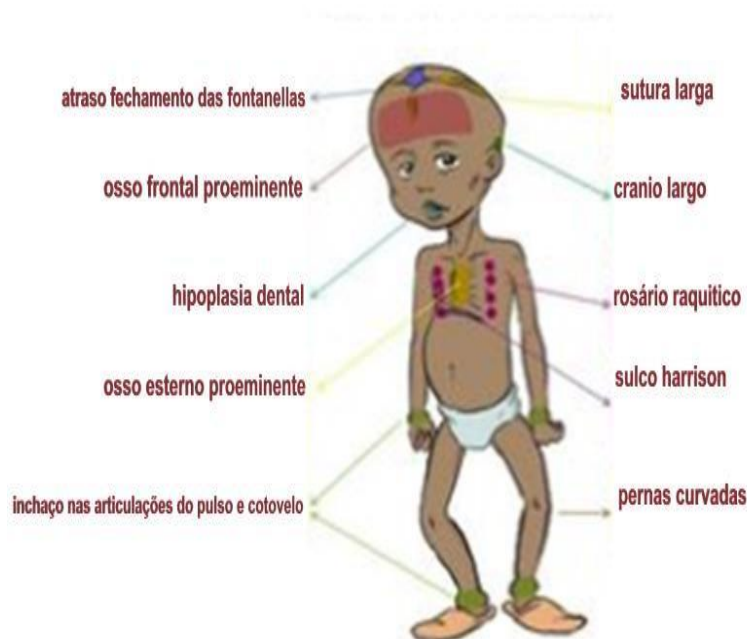
“A fragilidade óssea está presente em algumas patologias ósseas, como: osteoporose, na osteomalácia, no hiperparatireoidismo, na osteogênese imperfeita, entre outras. A Osteoporose tem maior prevalência mundial.” A remodelação é um fenômeno que nos acompanha ao longo da vida, sendo fundamental para renovação do esqueleto e preservação de sua qualidade. Nele a reabsorção é seguida da formação óssea em ciclos constantes orquestrados pelas células do tecido ósseo, que incluem os osteoclastos, osteoblastos e osteócitos. Em situações fisiológicas, a reabsorção e a formação são fenômenos acoplados e dependentes, e o predomínio de um sobre o outro pode resultar em ganho ou perda de massa óssea. Os marcadores são representantes do processo de formação ou de reabsorção óssea. (SARAIVA E CASTRO, 2002).

O raquitismo pode ser classificado calcipênico (hipocalcêmico) ou raquitismo hipofosfatêmico. A deficiência isolada de vitamina D normalmente causa raquitismo calcipênico, mas outras causas de raquitismo podem coexistir no mesmo paciente e devem ser consideradas. (MISRA,2011).

Na ausência de níveis ideais de cálcio e fósforo, a mineralização do tecido osteóide é diminuída, resultando em sinais clássicos de raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos, a deficiência de vitamina D, como doença, teve sua prevalência muito aumentada após a revolução industrial. Nessas desordens, a mineralização da matriz orgânica do osso é deficitária, pois a falta dessa vitamina causa a diminuição da absorção de cálcio e conseqüente hiperparatireoidismo secundário. (JUNIOR ET AL, 2011).

“A osteoporose é considerada uma enfermidade que compromete a microarquitetura do tecido ósseo, contribuindo para uma perda da massa estrutural, principalmente dos ossos longos, levando a fragilidade esquelética e conseqüentemente ao aumento do risco de fraturas.” (VARGAS ET AL, 2018).

ESQUEMA ADAPTADO 8 - EXAME FÍSICO : 10 IMPORTANTES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NO RAQUITISMO



FONTE: "Compilação do autor": Características clínicas do Raquitismo. <
<https://usawoodpro.blogspot.com/2017/10/craniotabes.html>>.

**EXAMES FÍSICOS E DENTÁRIOS COMPLETOS DEVEM SER REALIZADOS;
 TODO O SISTEMA ESQUELÉTICO DEVE SER PALPADO PARA PROCURAR SENSIBILIDADE E ANORMALIDADES ÓSSEAS;
 DISTÚRPIO DE MARCHA E ANORMALIDADES NEUROLÓGICAS(COMO HIPERREFLEXIA) EM TODAS AS CRIANÇAS DEVEM SER INVESTIGADOS.**

O osso alveolar e o cemento com o avanço da idade sofrem alterações similares as que ocorrem em outros tecidos, tais como: osteoporose, diminuição da vascularização e da espessura óssea cortical (porosidade cortical) e redução da capacidade metabólica de cicatrização. (VARGAS ET AL, 2018).

1.3.8 IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NA ORTODONTIA E ORTOPEDIA FUNCIONAL DOS MAXILARES

O uso de aparelhos ortopédicos leva a mecanotransdução induzindo o periosteio a se adaptar ou reagir a formação de novas camadas na superfície cortical, fenômeno conhecido como Periostite Ossificante Adaptativa. O turnover ósseo tem mediadores com ação sistêmica e local. Entre os mediadores sistêmicos estão o hormônio da paratireoide, a calcitonina, a vitamina D3 e os estrógenos. A ação destes mediadores é contínua e correlacionada com os níveis séricos de cálcio e fósforo e independe de estímulos locais. Os mediadores locais do turnover ósseo tem ação muito importante, especialmente nas áreas ósseas em que requer adaptações e reações teciduais frente a estímulos, como por exemplo, a ação de forças musculares aplicadas acidentalmente ou com finalidade ortopédica. (CONSOLARO ET AL, 2001).

“As anormalidades na remodelação óssea ocorrem em algumas das doenças mais comuns que afetam os seres humanos tal como osteoporose, periodontite, artrite, insuficiência renal crônica e osteólise induzida por tumor.” O aumento nos níveis de paratormônio, produzido pela paratireoide (hiperparatiroidismo), induz a um aumento do número de osteoclastos com conseqüente estímulo à reabsorção óssea. Já a calcitonina, produzida pela tireoide, inibe a atividade osteoclástica com diminuição da reabsorção óssea. A deficiência de cálcio na dieta pode conduzir a um quadro de raquitismo e osteomalácia, e que a prevenção destas doenças é fundamental ao metabolismo de cálcio e

fósforo. O osso alveolar é a maior fonte de cálcio metabólico, possuindo um padrão de remodelação de 20 a 30% ao ano. O balanço dietético de cálcio e vitamina D são de extrema importância em crianças e adolescentes. O tratamento ortodôntico envolve um processo contínuo de remodelação óssea relacionado à movimentação dentária nos ossos maxilares, exigindo do organismo um equilíbrio metabólico. Essa homeostase, dependem os níveis de cálcio e vitamina D, suprimentos indispensáveis ao processo continuado de remodelação óssea que o tratamento ortodôntico impõe. (GIMENEZ ET AL, 2007).

” As Metaloproteinases são expressas no tecido ósseo e cartilaginoso durante o desenvolvimento ósseo normal, os papéis para MMP-2, MMP-9, MMP-13, MMP14 e MMP-16 foram caracterizados em algumas patologias ósseas e esqueléticas, síndromes encontradas em humanos.” (PAIVA ET AL, 2017)

A remodelação óssea, após a aplicação de forças ortodônticas, inclui fases reabsorção e de formação óssea no processo alveolar. Foi demonstrada uma correlação entre polimorfismos nos receptores de vitamina D, periodontite e metabolismo ósseo. Pesquisadores demonstraram que a vitamina D, hormônio paratireóide e calcitonina regulam os níveis de cálcio e fósforo. Em vários estudos, a vitamina D estimulou a reabsorção óssea, induzindo a diferenciação dos osteoclastos de seus precursores e aumentando a atividade dos osteoclastos existentes. Em outro estudo realizado por Boyce e Weisbrode, 1985 relatou quando a dieta é alta em cálcio, a vitamina D, está associada à hiperplasia dos osteoblastos e aumento da superfície osteóide ativa causando o aumento da formação óssea. (ALMOAMMAR, 2018).

1.3.9 Manifestações Bucais: Raquitismo e Osteomalácia

Segundo Mellanby, 1919 revelou que a etiologia do raquitismo estava na falta de um fator antirraquítico, e esta vitamina recém-descoberta foi apelidada de vitamina D. Mellanby concluiu que dietas deficientes em gorduras e vitamina D causam severamente esmalte hipoplásico e defeitos em dentina, incluindo dentina interglobular calcificada.

A vitamina D aumentou a eficiência do Ca² (cálcio) e absorção Pi (fósforo) no intestino e interagiu com PTH (paratormônio) para controlar homeostase de íon mineral. Os dentes são órgãos mineralizados compostos por três tecidos duros únicos, esmalte, dentina e cimento, e apoiado pelo osso alveolar circundante. Embora a odontogênese difere da osteogênese em vários aspectos, a mineralização dentária é suscetível a falhas de desenvolvimento semelhantes às do osso. Ambos os tipos de VDDR I e II - Raquitismo deficiente de vitamina D (apresentam sinais clássicos de raquitismo deficiente em vitamina D, incluindo baixa estatura, pernas curvadas, ampliação dos pulsos. VDDR-I são favoráveis à melhoria com doses fisiológicas de calcitriol dietético (e Pi), enquanto VDDR-II é refratário porque a função VDR é Prejudicada. Apresentações de casos identificaram sinais clínicos incluindo esmalte hipoplásico, mineralização da dentina defeitos, grandes câmaras pulpares, raízes curtas, má oclusão, e doença

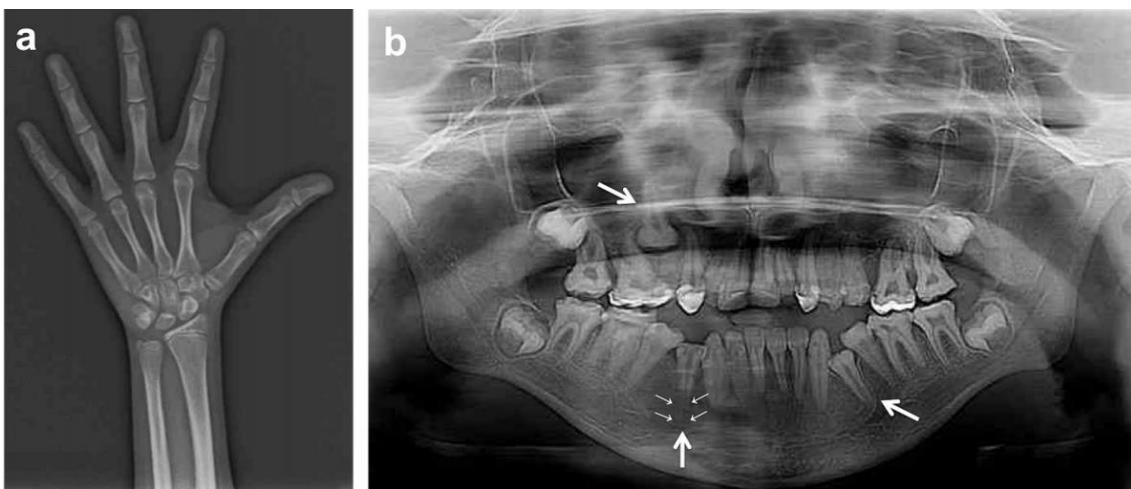
periodontal persistente. É importante ressaltar que a intervenção alimentar tem sido demonstrada para melhorar a estrutura dentária (bem como a formação e mineralização esquelética) quando implementada no início do desenvolvimento. (FOSTER E SOMERMAM, 2014)

IMAGEM 1 – MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA ACIDOSE TUBULAR RENAL ASSOCIADA AO RAQUITISMO SECUNDÁRIO: RELATO DE CASO



FONTE: Costa et al,2019 Exame oral mostrando dentição permanente com dentes amarelo-marrom e superfície dentária áspera. **a.** Visão lateral da hemiarca direita mostrando a ausência de dentes 15 e 44 (setas). **b** Visão frontal mostrando mordida aberta anterior e deiscência com recessão gengival no dente 41 (seta). **c** Vista lateral da hemiarca esquerda mostrando ausência de dente 34 (seta). **d** Visão oclusal da maxila mostrando perda de esmalte com erosão grave da dentina nos dentes posteriores (setas). **e** Visão oclusal da mandíbula mostrando perda de esmalte com erosão severa de dentina (setas) e restaurações de resina composta nos dentes 16, 13, 11, 21, 23 e 26 (asteriscos).

IMAGEM 2 – EXAMES COMPLEMENTARES RADIOGRAFIA DE MÃO E PUNHO E PANORÂMICA



FONTE: Costa et al,2019. **a.** Radiografia de punho e mão. **b** Radiografia panorâmica mostrando perda de contraste entre o esmalte e a dentina, particularmente no posterior dente. Setas maiores

indicam os dentes não rompidos 15, 34 e 44, e setas menores indicam a ausência de lâmina dura no dente 44.

A vitamina D (lipossolúvel) é sintetizada no organismo através da exposição à luz solar. Ela é essencial para a saúde, pois facilita a absorção do cálcio, que influencia na formação e na firmeza dos ossos e dos dentes. A vitamina D é obrigatória para a produção de insulina e manutenção do sistema imunológico, sendo funcional para o tratamento de doenças autoimunes. Carência de vitamina D aumenta o risco de problemas cardíacos, osteoporose, câncer, gripe, resfriado e doença autoimunes como a esclerose múltipla. Em mulheres grávidas aumenta o risco de aborto, favorece a pré-eclâmpsia e eleva as chances de a criança ser portadora de transtorno autista. Para evitar a carência de vitamina D, é importante se expor ao sol de 15 a 20 minutos por dia com braços e pernas descobertos. Alimentos ricos em vitamina D (peixe atum, salmão e sardinha), óleo de fígado de bacalhau, manteiga, nata, gema de ovo, carne bovina e fígado de vitela. (MENDES, 2003).

O defeito de mineralização na osteomalácia é diferente do que ocorre na osteoporose, onde a mineralização óssea é normal, mas há redução na massa óssea total. Na osteomalácia existe um acúmulo de osteóide não mineralizado nas superfícies ósseas. Há perda do osso trabecular e estreitamento do osso cortical. Os achados radiológicos iniciais são indistinguíveis da osteoporose, mas com a progressão da doença podem aparecer pseudo fraturas ou zonas de Looser. A dor óssea é um sintoma importante. (PREOMAR E FURLANETTO, 2006).

“Os efeitos da osteoporose na cavidade bucal são representados pela redução do rebordo alveolar; diminuição da massa e densidade óssea maxilar e edentulismo. São também relatadas, diminuição da espessura óssea cortical, representada pelo aumento da porosidade cortical da mandíbula, que depende da idade e da perda óssea presente, com afilamentos na mandíbula e reabsorção na cortical inferior, visíveis nas radiografias panorâmicas, além de dores relacionadas ao seio maxilar e a ocorrência de fraturas e de alterações periodontais, configurando a presença desta doença óssea como indicador de risco que contribuiria para a progressão da doença periodontal. Conseguindo-se prevenir ou evitar a ocorrência dessas manifestações sistêmicas desfavoráveis, pode-se retardar a perda óssea alveolar. A osteoporose pode afetar a articulação temporomandibular e contribuir para a reabsorção dos componentes condilar e temporal, o que poderia levar à sua disfunção e a fraturas patogênicas”. (SPEZIA, 2017)

Vargas et al, 2018 afirma que os efeitos da osteoporose na cavidade bucal são representados pela redução do rebordo alveolar, diminuição da massa e densidade óssea maxilar e edentulismo. São também relatadas diminuição da espessura óssea cortical, representada pelo aumento da porosidade cortical da mandíbula, à medida que aumenta a idade.

“A osteoporose pós-menopausa aflige comumente mulheres com faixa etária entre 50 e 70 anos, nessa situação têm-se redução de massa óssea, havendo comprometimento maior no osso trabecular. Já a osteoporose senil acomete indivíduos com faixa etária posterior aos 65 e 70 anos, havendo redução de massa óssea, advinda da redução de resposta hormonal e nutricional inerente a osteoblastos e osteoclastos, em decorrência da presença da senilidade. Na osteoporose senil, têm-se desmineralização óssea tanto no osso cortical quanto no trabecular”. (SPEZIA, 2020).

Como ambas as doenças podem ser assintomáticas no início, é importante o conhecimento do profissional em relação as doenças sistêmicas que podem repercutir com alterações na cavidade oral e serem identificadas precocemente, encaminhando esses pacientes para a especialidade Clínica Médica, esses direcionam para Reumatologia e Endocrinologia.

1.4 Metodologia

Nesta Revisão de Literatura foram pesquisados na base de dados BIREME, PUBMED E GOOGLE ACADÊMICO 56 artigos, dentre esses 39 foram selecionados, utilizando as palavras chaves Raquitismo e Osteomalácia, Ortopedia Funcional dos Maxilares, manifestações bucais, hipovitaminose D e remodelação óssea.

1.5 Discussão

Esta Revisão de Literatura qualitativa abrange um tema relevante para a comunidade científica e geral.

De acordo com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da portaria de assistência à saúde de 2010, O Raquitismo e Osteomalacia são doenças caracterizadas por defeito de mineralização do osso. Ambas coexistem na criança até o fechamento das cartilagens de crescimento. A Osteomalacia ocorre por defeito de mineralização da matriz óssea, se apresenta na vida adulta e é uma das causas de baixa densidade mineral óssea. O raquitismo é o defeito de mineralização das cartilagens de crescimento na criança e se apresenta com retardo no crescimento e deformidades esqueléticas. Assim corrobora com Mechia,1999 que a doença Raquitismo refere-se a alterações causadas pela mineralização deficiente na placa epifisária dos ossos longos. A osteomalácia refere-se à mineralização prejudicada da matriz óssea. Ambas geralmente ocorrem juntos enquanto as placas epifisárias

estão abertas. Mas a Osteomalácia também pode ocorrer após a fusão das placas epifisárias conforme conceituado no artigo de informação clínica Best Practice, 2018.

Ainda com base no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, 2010 a deficiência de vitamina D é uma das principais causas tanto de raquitismo como de osteomalacia. Para Ronchi et al e Linden et al a hipovitaminose D afeta 1 bilhão de pessoas no mundo.

Na informação clínica Best Practice, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA estima a prevalência de raquitismo de 5 a cada 1,000,000 crianças entre 6 meses e 5 anos. O pico de prevalência do raquitismo por deficiência de vitamina D é caracteristicamente entre 6 e 18 meses de idade, com outro pico menor ocorrendo durante a adolescência. Nos EUA e na Europa, mais de 40% da população adulta com mais de 50 anos de idade tem deficiência de vitamina D, a causa mais proeminente da osteomalácia.

Para Weisberg et al a prevalência de hipovitaminose D em seu estudo foi baseado em relatórios publicados de 2000 e 2001 de casos de raquitismo clínico. Entre as crianças amamentadas, apenas 5% dos registros indicaram suplementação de vitamina D durante a amamentação. O raquitismo está associado a anormalidades bioquímicas, deformidades ósseas, crescimento prejudicado, atrasos no desenvolvimento e, no final do curso da doença, convulsões.

Para Castro em território brasileiro, os estudos mostram prevalência de baixos níveis de 25(OH)D em cerca de 60% dos adolescentes; de 40% e 58% entre adultos jovens, e entre 42% e 83% em idosos, com taxas mais altas entre indivíduos com idades mais avançadas.

De acordo com Almoamar no Brasil existem poucos estudos sobre a prevalência de hipovitaminose D. Alguns estudos são direcionados somente para osteoporose pós menopausa. Relatos de agravos em mulheres adultas no estado do Rio Grande do Sul devido às suas características climáticas e dieta pobre em vitamina D. Em São Paulo acomete a população idosa e institucionalizadas. Contudo Junior et al, conclui que no Brasil, pela sua localização geográfica em zona tropical, a hipovitaminose D parece estar mais associada ao envelhecimento, à capacidade reduzida da pele de sintetizar pró-vitamina D em decorrência da limitada exposição aos raios solares, dieta inadequada e uso de muitos fármacos que comprometem a absorção e o metabolismo da vitamina D.

Para Preomar e Furlanetto a hipovitaminose D é muito prevalente na Europa, África, América do Norte, Oriente Médio e alguns países da América do Sul, como Chile e Argentina. A principal fonte de vitamina D em humanos é a exposição à luz solar, contudo, na sociedade contemporânea, em grande parte da população esta exposição é insuficiente. Outros fatores descritos como associados a osteomalácia são o uso de anticonvulsivantes, de diuréticos, de múltiplas medicações, e a hemodiálise. Pacientes com doenças crônicas, como demência, esclerose múltipla, mal de Parkinson, fibrose cística, doenças do trato gastrintestinal, doenças hematológicas, doença renal crônica, síndrome nefrótica, artrite reumatoide, insuficiência cardíaca congestiva e AIDS seriam populações mais suscetíveis à hipovitaminose D.

De acordo com Gartner e Greer “Bebês que são amamentados, mas não recebem vitamina D suplementar ou exposição adequada à luz solar estão em maior risco de desenvolver deficiência de vitamina D ou raquitismo. O leite humano normalmente contém uma concentração de vitamina D de 25 UI/L ou menos. Assim, a ingestão adequada recomendada de vitamina D não pode ser recebido com leite humano como a sola fonte de vitamina D para o bebê amamentando. O raquitismo em bebês atribuível à ingestão inadequada de vitamina D e à diminuição da exposição à luz solar continua a ser relatado nos Estados Unidos.”

Contudo Misra, afirma que o teor de vitamina D do leite materno é baixo (15 a 50 unidades int./L) mesmo em uma mãe suficiente para vitamina D, e bebês exclusivamente amamentados que consomem em média 750 mL de leite materno diariamente deve ingerir apenas 10 a 40 unidades/dia de vitamina D na ausência de exposição solar ou uso de suplementos. O teor de vitamina D do leite materno é menor em mães com pele escura ou outras causas de deficiência de vitamina D materna. A vantagem da exposição solar no fornecimento de vitamina D precisa ser equilibrada contra o risco potencial de câncer de pele de exposição excessiva à radiação ultravioleta. A deficiência de vitamina D em crianças nos Estados Unidos e em várias outras nações desenvolvidas têm sido relatadas com frequência crescente desde meados da década de 1980.” Embora faltem dados definitivos sobre a verdadeira prevalência de deficiência de vitamina D em crianças, certas populações estão em maior risco. Estes incluem exclusivamente bebês amamentados, particularmente quando as mães eram deficientes de vitamina D durante a gravidez, crianças de pele escura, aquelas que viviam em latitudes mais altas e aquelas com

exposição solar limitada por uma infinidade de razões. A deficiência de vitamina D é comum em bebês de pele escura e exclusivamente amamentados acima de três a seis meses de idade, particularmente se houver fatores de risco adicionais, como deficiência de vitamina D materna durante a gravidez ou prematuridade. A vitamina D é um nutriente essencial que desempenha um papel importante na homeostase do cálcio e na saúde óssea. Deficiência grave de vitamina D causa raquitismo e/ou hipocalcemia em bebês e crianças e osteomalácia em adultos ou adolescentes após o fechamento da epífise; deficiência severa de vitamina D também pode estar associada à hipocalcemia, que pode causar tétano ou convulsões. A vitamina D é transferida da mãe para o feto através da placenta, e os estoques reduzidos de vitamina D na mãe estão associados a menores níveis de vitamina D no bebê. A deficiência de vitamina D é particularmente comum em mães grávidas de pele escura, especialmente aquelas que vivem em latitudes mais altas e nos meses de inverno. Os níveis de vitamina D são particularmente baixos em bebês prematuros, que têm menos tempo para acumular vitamina D da mãe através da transferência transplacental. O terceiro trimestre é um momento crítico para a transferência de vitamina D, pois é quando o esqueleto fetal se torna calcificado, exigindo maior ativação de 25(OH)D para 1,25(OH)₂D nos rins maternos e placenta. A deficiência de vitamina D na mãe durante esse período pode causar deficiência de vitamina D fetal, e em casos graves, raquitismo fetal. Embora a deficiência de vitamina D seja incomum na fórmula alimentada por bebês por causa da fortificação de fórmulas infantis, ainda pode ocorrer se o bebê tinha baixos estoques de vitamina D ao nascer por causa da deficiência de vitamina D materna e se o teor de vitamina D da fórmula é insuficiente para compensar isso. As consequências clínicas da deficiência leve de vitamina D são menos bem estabelecidas. No entanto, os níveis cronicamente baixos de vitamina D estão associados ao desenvolvimento de baixa densidade mineral óssea e outras medidas de redução da saúde óssea, mesmo na ausência de raquitismo.

De acordo com Misra, a concentração sérica para suficiência, insuficiência e deficiência de vitamina D. Em adultos, níveis de 25(OH)D entre 20 e 40 ng/mL (50 a 72 nmol/L). Em crianças e adolescentes, suficiência de vitamina D: 25(OH)D \geq 20 ng/mL (50 nmol/L), insuficiência de vitamina D: 25(OH)D entre 15 e 20 ng/mL (37,5 e 50 nmol/L) e deficiência de vitamina D: 25(OH)D \leq 15 ng/mL (37,5 nmol/L).

Para Almoamar os níveis de vitamina D são influenciados por vários fatores, como idade, sexo, dieta, exposição à luz solar, clima e altitude. “Aproximadamente 3.000 a 5.000 UI de vitamina D são necessários diariamente para a homeostase óssea adequada. O corpo deve manter níveis diários de vitamina D no valor de pelo menos 30 ng / mL.

Para Spezzia conseguindo prevenir ou evitar a ocorrência dessas manifestações sistêmicas desfavoráveis, pode-se retardar a perda óssea alveolar. Todos os pacientes que irão sofrer algum tipo de tratamento médico com bisfosfonatos, independentemente de para qual patologia, devem ser avaliados previamente por um cirurgião dentista, este que deverá fornecer ao paciente, orientações preventivas sobre cuidados essenciais de higiene bucal, devendo ainda, preocupar-se em proceder à eliminação de quaisquer focos infecciosos ou irritativos. Os bisfosfonatos atuam na prevenção e tratamento de distúrbios, relacionadas ao processo de remodelagem óssea. São agentes anti-reabsortivos, que atuam ligando-se aos cristais de hidroxiapatita da superfície óssea e acumulando-se no tecido ósseo. Agem preferencialmente em locais de grande formação e reabsorção óssea. Suprimem a atividade dos osteoclastos, diminuindo o ritmo de remodelação óssea, promovendo aumento de mineralização da matriz. São administrados sob forma intravenosa e oral.

Contudo Consolaro e Ortiz Consolaro refere que não há contraindicação para qualquer tratamento odontológico, o risco de ocorrer osteomielites nos maxilares acontecem nas seguintes situações clínicas: a) em pacientes com doenças de base como anemia, diabetes melito descontrolado, leucemia, etilismo, imunodepressão, neoplasias malignas e outras; b) em pacientes com doenças ósseas esclerosantes nos maxilares - como doença de Paget, displasia cemento-óssea florida e outras.

Para Paiva et al em doenças associadas à osteólise ou perda óssea, um desequilíbrio da relação MMP (metaloproteinases) / inibidor (TIMP) leva a remodelação óssea anormal e destruição de tecidos.

No Protocolo de tratamento e Diretrizes Terapêuticas de medicamentos fornecidos em todo o Brasil através das Farmácias de Alto Custo, para Raquitismo e Osteomalácia, os medicamentos disponibilizados são carbonato de cálcio, carbonato de cálcio + colecalciferol ou fosfato de cálcio tribásico e colecalciferol (comprimidos) e calcitriol (cápsula).

Para Spezzia os bisfosfonatos diminui o ritmo de remodelação óssea, promovendo aumento de mineralização da matriz. Comprovando Consolaro e Ortiz Consolaro afirmam que as moléculas de bisfosfonatos se associa ao cálcio e sofrem apoptose e serão reabsorvidas durante a remodelação natural, sem derramamento enzimático ou molecular que induza à inflamação - reduz o índice de reabsorção óssea e sua velocidade de remodelação.

De acordo com Spezzia a osteoporose pode afetar a articulação temporomandibular (ATM) e contribuir para a reabsorção dos componentes condilar e temporal, o que poderia levar à sua disfunção (DTM) e a fraturas patogênicas. A realização de uma investigação detalhada pode averiguar se a osteoporose está agindo concomitantemente. Faz parte de uma anamnese completa a identificação de fatores predisponentes, que aumentam o risco da DTM; fatores iniciadores, que causam a instalação das DTMs e fatores perpetuantes, que interferem no controle da patologia. Dentre esses fatores possuem relevância, os fatores fisiopatológicos, através dos fatores sistêmicos envolvidos, como: doenças degenerativas, endócrinas, infecciosas, metabólicas, neoplásicas, neurológicas, vasculares e reumatológicas. A osteoporose manifesta-se a princípio sistemicamente, podendo apresentar repercussões na cavidade oral à medida que a doença avança. Sabe-se que a osteoporose não possui cura e que essa doença permanece apenas sob controle terapêutico. Trata-se de doença que pode se manifestar em qualquer idade, inclusive na infância e na adolescência. Concluiu-se que a osteoporose pode influir nas manifestações clínicas das DOF, sendo fundamental o conhecimento e a conscientização pelo cirurgião dentista dessa doença sistêmica que pode acometer a saúde bucal dos seus pacientes.

Para Spezzia os efeitos da osteoporose na cavidade bucal são representados pela redução do rebordo alveolar; diminuição da massa e densidade óssea maxilar e edentulismo. São também relatadas, diminuição da espessura óssea cortical, representada pelo aumento da porosidade cortical da mandíbula, que depende da idade e da perda óssea presente, com afilamentos na mandíbula e reabsorção na cortical inferior, visíveis nas radiografias panorâmicas, além de dores relacionadas ao seio maxilar e a ocorrência de fraturas e de alterações periodontais, configurando a presença desta doença óssea como indicador de risco que contribuiria para a progressão da doença periodontal.

Para Mellanby as dietas deficientes em vitamina D causam severamente esmalte hipoplásico e defeitos em dentina, incluindo dentina interglobular calcificada. Segundo Mechia, no Raquitismo há retardo na erupção dos dentes, que apresentam estrias, maior propensão às infecções e hipoplasia de esmalte.

Krishna e Davidovitch, afirma que o movimento do tratamento ortodôntico (intermitente contínuo, em constante declínio é capaz de produzir uma taxa máxima de dente movimentado, sem danos teciduais, e com máximo conforto do paciente, assim a força ideal difere para cada dente e paciente) é mediado por reabsorção e deposição óssea e compressão dos ligamentos periodontais esticados, respectivamente.

1.6 RESULTADOS

Raquitismo e osteomalácia devem ser diagnosticados precocemente através de exames clínicos, radiográficos e laboratoriais.

Raquitismo e osteomalácia têm em comum um fator, a deficiência em vitamina d, dentre outros.

Osteomalácia difere da Osteoporose em relação mineralização

A maior fonte de vitamina D é a exposição solar (80 %), a fonte alimentar representa apenas 20%.

Gestantes passam vitamina d através da placenta ao feto. Mães com deficiência de vitamina D há maior risco para o feto.

Mães negras, bebês de mães negras, e viventes no hemisfério norte são mais propensas a deficiência de Vitamina D

O leite materno é deficiente em vitamina D. O aleitamento materno exclusivo deve ser suplementado com vitamina D, principalmente nos grupos de risco.

O banho de sol é essencial para o metabolismo da vitamina d.

Índices séricos de vitamina D não são solicitados como rotina na clínica médica, somente em casos de suspeita de Raquitismo e Osteomalacia ou para os grupos de riscos.

Os pacientes com Raquitismo e Osteomalácia fazem uso de medicamentos (bisfosfonatos) que reequilibra o binômio reabsorção – neoformação assim não contraindica o tratamento ortodôntico/ortopédico, mas o profissional deve saber qual medicamento está sendo utilizados pois cada uma das drogas desse

grupo tem sua especificidade, o mecanismo de ação dos bisfosfonatos na remodelação óssea é reduzir a reabsorção óssea e a velocidade de remodelação.

As radiografias de mão e punho e panorâmica são exames complementares para avaliar a maturação óssea e alterações no complexo maxilo- mandibular, respectivamente.

Sinais bucais de alterações sistêmicas com relação ao metabolismo do cálcio devem ser encaminhados aos médicos clínico e/ou reumatologista.

1.6.1 CONCLUSÕES

NÃO HÁ CONTRA-INDICAÇÕES PARA OS TRATAMENTOS DE ORTODONTIA /ORTOPEDIA FUNCIONAL DOS MAXILARES;

OS CIRURGIÕES DENTISTAS DEVEM SABER AS ESPECIFICIDADES FARMACOLÓGICAS DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS DE CADA PACIENTE;

NECESSITA DE MAIS ESTUDOS ANALISANDO DOIS GRUPOS (COM E SEM USO DE BIFOSFONATOS) SENDO OBSERVADO PELO MESMO OPERADOR, DIAGNÓSTICO ORTODÔNTICOS E CARACTERÍSTICAS PESSOAIS. REALIZAR DADOS COMPARATIVOS COMO: INFLUÊNCIA NO TEMPO DE TRATAMENTO, NA MORFOLOGIA DO TRABECULADO ÓSSEO, ALTERAÇÕES DOS NÍVEIS DE REABSORÇÃO ÓSSEA NA CRISTA ÓSSEA ALVEOLAR.

SÃO INUMEROS FATORES QUE AFETAM A RESPOSTA BIOLÓGICA: VARIAÇÕES ANATÔMICAS, ALETRAÇÕES METABÓLICAS, HOMMONAIS E NUTRICIONAIS.

1.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMOAMMAR, Kalid. Vitamin D and Orthodontics: an Insight Review. Riyadh (Saudi Arabia). Dove Press Journal: Clinical, Comestic and Investigational Dentistry, v. 10, p.165 – 170, nov.2018. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/vitamin-d-and-orthodontics-an-insight-review-peer-reviewed-article-CCIDE>>. Acesso em: 09 nov.2019.

ARAUJO, Rosangela Vidal de Souza *et al.* Metaloproteinases: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização. Salvador (Brasil). Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v. 10, n. 1, p. 82-88, jan.2011. Disponível em: <Revista v10 n1 nova. pmd (ufba.br)>. Acesso: 25 jul.2020.

BUENO, Aline Lopes; CZPIELEWESKI, Mauro Antônio. A importância do Consumo Dietético de Cálcio e Vitamina D no Crescimento. Rio de Janeiro (Brasil). Jornal Pediatria, v. 84, n. 5, p. 386-394, set .2008. Disponível em : <www.lume.ufrgs.br/handle/10183/56428> . Acesso: 09 nov.2019.

BORGES, Marina. **Hipotireoidismo e hipertireoidismo afetam desempenho físico.** 08 jun.2021. Matéria. Disponível em: < Hipotireoidismo e hipertireoidismo afetam desempenho físico | saúde | ge (globo.com)>. Acesso em: 04 set.2021

BOYCE, Rogely Waite; WEISBRODE, Stephen E. Histogenesis of Hyperosteoridiosis in 1,25(OH)₂D-Treated High Levels of Dietary Calcium. Ohio (USA). Science Direct, v. 6, n.1, p.105-112, ago.1985. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/875632828590314x>> . Acesso em: 25 jul. 2021.

CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves de. O Sistema Endocrinológico Vitamina Brasília (Brasil). Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica, v. 55, n.8, p. 566-575. 2011. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>>. Acesso em: 09 nov.2019.

COLLINS, Monte K; SINCLAIR, Peter M. The local use- of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. Bedford and Dallas (Texas). American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, v. 94, n. 4, p. 278-284. 1988. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3177281/>>. Acesso em: 25 jul.2021.

COSTA, Susilena Arouche et al. Manifestações bucais da acidose tubular renal associada ao raquitismo secundário: relato de caso. São Luís, Maranhão (Brasil). Jornal Brasileiro de Nefrologia, v.41, n.4, p.433-435. 2019. Disponível em: < www.scielo.br/j/jbn/a/dp87KfzdpMBwVVpq57y3L4s/?lang=en >. Acesso em: 16 nov.2019.

CONSOLARO, Alberto *et al.* O Periósteo e a Ortopedia dos Maxilares. Revista Dental Press Ortodontia/Ortopedia Facial, Maringá, v. 6, n. 4, p. 77 – 89, ago.2001.

CONSOLARO, Alberto; CONSOLARO-ORTIZ, Maria Fernanda Martins. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. Maringá (Brasil). Revista Dental Press Ortodontia/Ortopedia Facial, v. 13, n. 4, p. 19-25. 2008. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-54192008000400003&lng=pt&tlng=pt > Acesso em: 09 nov.2019.

CHAROENNGAM, Nipith; SHIRVANI, Arash; HOLICK, Michael F. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. Boston (USA). Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma, v. 10, n. 6, p. 1082 – 1093. 2019. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708633/> >. Acesso em: 23 nov.2019.

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo (Brasil). Disponível em: < https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/12/Endcrino-Hipovitaminose-D.pdf > Acesso em: 13 mar.2021.

FOSTER, Ian.L; NOCITI, FRANCISCO H.J; SOMERMAN, MARTHA.J. The Rachitic Tooth. Bethesda (Maryland). Endocrine Reviews, v. 35, n. 1, p.1 – 34.2013. Disponível em: <<https://academic.oup.com/edrv/article/35/1/1/2354648> >. Acesso em: 03. jun. 2021.

GARTNER, Lawrence. M; GREER, Frank. R. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D Intake. USA (EUA). *Pediatrics Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, v. 111, n. 4, p. 908 – 910.2003 Disponível em: < <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.908> >. Acesso em: 19 jun.2021.

GIMENEZ, Carla Maria Meleiros *et al.* Principais alterações sistêmicas relacionadas com a movimentação dentária induzida. Porto Alegre (Rio Grande do Sul). *Revista Gaúcha de Odontologia*, v. 55, n. 2, p. 191-195. 2007. Disponível em: < <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-466454>>. Acesso em: 19.jul.2021.

GONG, Aixiu, *et al.* 1,25 – Dihydroxyvitamin D Deficiency Accelerates Alveolar Bone Loss Independent of Aging and Extracellular Calcium and Phosphorus. *Journal of Periodontology*. Nanjing (China). American Academy of Periodontology, v. 89, n. 8, p.983-994. 2018. Disponível em: <<https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jper.17-0542>>. Acesso em: 03 abr.2021.

JUNIOR, Valdeci Elias dos Santos; ROSENBLATT, Aronita. Impacto da deficiência de vitamina D na prevalência de cárie precoce na infância: um estudo de revisão. Passo Fundo (Rio grande do sul). *RFO/ UPF*, v. 20, n. 2, p. 248-251. 2015. Disponível em: < <https://doi.org/10.5335/rfo.v20i2.4052>>. Acesso em: 23 nov.2019.

JUNIOR, Edson Pedrosa Junior *et al.* Epidemiologia da Deficiência de Vitamina D. Araguaína (Tocantins) *Revista Científica do ITPAC*, v.04, n. 3, p. 1-5. 2011. Disponível em: <<https://assets.unitapc.com.br/arquivos/revista/43/2.pdf> >. Acesso em: 17 mar.2021.

KALE, Selin *et al.* Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. Ankara (Turkey). *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. Ankara, v.125, n.5, p. 607-614. 2004. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15127030/>>. Acesso em: 25 jul.2021.

KAWAKAMI, Masayoshi; YAMAMOTO, Teruko Takano. Local injection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhanced bone formative for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats. Kashihara (Japan). *J Bone Miner Metab*, v. 22, n. 6, p.541–546.2004. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15490263/> . Acesso em:25 jul.2021.

KRISHNAN, Vinod; DAVIDOVITCH, Ze'ev. Cellular, Molecular, and Tissue-Level Reactions to Orthodontic Force. Tamilnadu, (India). *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, v.129, n.4, p. 469e.1- 460e.32.2006. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16627171/>>. Acesso em: 25 jul.2021.

LINDEN, Marcela Almeida *et al.* Definition of Vitamin D Deficiency in Schoolchildren: Systematic Review with Meta-Analysis. Campinas (Brasil). *Ar Gastroenterol*, v.56, n.4, p.425 – 430. 2019. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721968/> >. Acesso em: 23 nov.2019.

MARQUES, Claudia Diniz Lopes Marques *et al.* The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. Pernambuco (Brasil). *Brazilian Journal Rheumatol*, v. 50, n. 1, p. 67-80. 2010. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21125142/> >. Acesso em: 25.jul.2020.

MECHIA, Jose B. Raquitismo e Osteomalácia. São Paulo (Brasil). *Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica*, v. 43, n. 6, p. 457 – 466. 1999. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27301999000600012&lng=pt&tlng=pt > Acesso em: 23.nov.2019.

MEIKLE, MURRAY C. Remodeling the Dentofacial Skeleton: The Biological Basis of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. Dunedin (New Zealand). *Journal of Dental Research*, v. 86, n. 1, p. 12-24. 2007. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1544059107086000103> >. Acesso em: 16 nov.2019.

MELLAMBY, M. A; CANTAB, M. D. An Experimental Investigation On Rickets. Royal College of Surgeons of England. Londres (Inglaterra). *The Lancet*, v. 193, n. 4985, p. 407-412. 1919. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673601254658> >. Acesso em: 26 jul. 2021.

MENDES, Michelle Lopes; MENDES, Cácio Lopes; ROCHA, Mônica Lage da. Avitaminoses e suas manifestações bucais. Recife (Brasil). *Journal of Dentistry*, v. 2, n. 2, p. 257 - 261. 2003. Disponível em: < <https://periodicos.ufpe.br/revistas/dentistry/article/viewFile/13820/16669> >. Acesso em: 23.nov.2019.

MISRA, Madhusmita. Vitamim D Insufficiency and Deficiency in Children and Adolescents. 2011.Uptodate, v.19, n. 3, p. 1-12. Disponível:< <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?30/62/31713?view=print#> >. Acesso em:10 jul.2011.

PAIVA, Katiucia B da Silva; GRANJEIRO, José M. Matrix Metalloproteinases in Bone Resorption, Remodeling, and Repair: Progress in Molecular Biology and

Translational Science direct. São Paulo (Brasil).2017. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877117317300674?via%3DiHub#!>>. Acesso em: 16.nov.2019.

PALACIO, CARLOS *et al.* Best Practice: Raquitismo. Professor Associado de Medicina e Diretor associado do programa, Residência em Medicina Interna, Departamento de Medicina da Universidade da Flórida, Faculdade de Medicina, Jacksonville,2019. Disponível em: < <https://bestpractice.bjm.com/topics/pt-br/635>> Acesso em:16 nov. 2019.

PEDROSA, Marcia A Carneiro; CASTRO, Marise Lazaretti. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. São Paulo (Brasil). Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica, v. 50, n. 1, p. 495 – 502.2005. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000400005&lng=pt&tlng=pt >. Acesso em: 23. Nov.2019.

PEVEZ, Laura. **Endocrinologia, Hiperparatireoidismo, Fisiologia II.** Programa de Assistente de ensino da Faculdade de Medicina da Universidade do Chile. Departamento de educação em Ciência à Saúde. s/d. Vídeo. Disponível em: < https://www.youtube.com/watch?v=pm_zjUtBHD8 >. Acesso em: 04.set.2021.

PREMAOR, Melissa Orlandin; FURLANETTO, Tania Weber. Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de Uma Velha Doença. Porto Alegre (Rio Grande do Sul). Arq Bras Endocrinol Metab, v. 50, n. 1, p. 25-37. 2006. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/abem/a/X7WYrqfB3vSxGCZzqG3HwLv/> >. Acesso em: 10 jul.2021.

Protocolo de Tratamento e Diretrizes Terapêuticas Medicamentos fornecidos através da farmácia de alto custo. Raquitismo e Osteomalácia. (Brasil). Disponível em: < <https://artriterumatoide.blog.br/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-do-raquitismo-e-osteomalacia/> >. Acesso em: 06 set.2021.

RAMIREZ – YAÑES, German O. Cartilagem Condilar da Mandíbula: uma Revisão. Queensland (Austrália). Revista Internacional Ortopedia Funcional, v. 1, n. 1, p. 85 – 94. 2004. Disponível em: < <https://doczz.com.br/doc/84878/cartilagem-condilar-da-mandibula--uma-revisao> >. Acesso em: 29 ago.2021.

RONCHI, Fernanda Carneiro; SONAGLI, Marina; RONCHI, Maria da Graça Carneiro. Prevalência de Hipovitaminose D em População de Consultório Médico. Curitiba (Paraná). Revista do Médico Residente, v. 14, n. 3, p. 173-180.2012. Disponível em: < <http://www.crmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/view/264> >. Acesso em: 09 nov. 2019.

SARAIVA, Gabriela Luporini *et al.* Prevalência da Deficiência, Insuficiência de Vitamina D e Hiperparatiroidismo Secundário em Idosos Institucionalizados e Moradores na Comunidade da Cidade de São Paulo, Brasil. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*, v. 51, n. 3, p. 437 -442.2007. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/abem/a/VT8jrj7mdPkgLCXwd5yTjZz/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 10 jul.2021.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Raquitismo e Osteomalacia. São Paulo (Brasil). Disponível em: < <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-raqutismo-e-osteomalacia-2010.pdf> >. Acesso em: 29 ago.2020.

Slideshare. **Tecido ósseo e muscular**. s/d. Imagem. Disponível em: < <https://image.slidesharecdn.com/tecidosseoemuscular-121114183020-phpapp01/95/tecido-ósseo-e-muscular-10-638.jpg> >. Acesso em: 04.set.2021.

SINNOTT, Bridget; KABADI, Udaya; SCHARLA, Stephan. Best Practice: Osteomalácia. 2018. Professor Associado Professor Associado Faculdade de Medicina Georgia, Augusta, 2018. Disponível em: < <https://bestpractice.bjm.com/topics/pt-br/517>>. Acesso em: 16 nov. 2019.

SPEZZIA, Sergio. Manifestações Ósseas Bucais da Osteoporose. São Paulo (Brasil). *Revista Ciência Médica*, v. 26, n. 2, p. 67-76. 2017. Disponível em: < <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/02/876005/3543-12873-1-pb.pdf> >. Acesso em: 10 jul.2021.

SPEZZIA, Sergio. Dor Orofacial, Disfunção Temporomandibular e Osteoporose Senil: Abordagem Odontológica em Idoso. Rio de Janeiro (Brasil). *Revista Fluminense de Odontologia*, v. 26, n. 53, p. 29-42. 2020. Disponível em: < <https://periodicos.uff.br/ijosd/article/download/39864/22946> >. Acesso em: 29 ago.2021.

TOKUHARA, Cintia kazuko *et al.* Updating the role of matrix metalloproteinases in mineralized tissue and related diseases. São Paulo (Brasil). *Journal Applied Oral Science*, v. 27, n. 20180596, p. 1-14, maio. 2019. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572019000100301&tlng=en>. Acesso em: 16 nov.2019.

TRAMONTINO, Vanessa Silva *et al.* Nutrição para idosos. Campinas (Brasil). *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, v. 21, n. 3, p. 258-267. 2009. Disponível em: < https://arquivos.cruzeirosuleducacional.edu.br/principal/old/revista_odontologia/pdf >

/setembro_dezembro_2009/Unicid_21(3)_258_67_2009.pdf > . Acesso em: 09 ago.2020.

UWITONZE, Anne Marie *et al.* Effects of vitamin D status on oral health. Kigali (Rwanda). *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 175, p. 190-194.2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.020> >. Acesso em: 04 abr.2021.

USAWOODPRO. **Craniotabes: 10 importante clinical features in Rickets.** s/d. Disponível em: < <https://usawoodpro.blogspot.com/2017/10/craniotabes.html>>. Acesso em 04.set.2021.

TERENZI, Denise. **Modelagem e remodelagem óssea.** s/d. Vídeo. Disponível em: < <https://youtu.be/Zws9dklqTcA> >. Acesso em: 01. jul2021.

VARGAS, Renato Magalhães. Os Efeitos da Osteoporose na Cavidade Bucal e a Contribuição do Cirurgião Dentista: Revisão de Literatura. Santa Maria (Rio Grande do Sul). *Revista das Ciências da Saúde do Oeste Baiano – Higia*, v. 3, n. 1, p. 14-27. 2018. Disponível em:< <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/2563?show=full> >. Acesso em: 25 jul.2020.

WEISBERG, Pamela *et al.* Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *EUA (USA). Am J Clin Nutr*, v. 80, n. 6, p. 1697S-1705S.2004. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/80/6/1697S/4> >. Acesso em: 10 jul.2021.

WIKIMEDIA COMMONSC. **Seções transversais de intl de dentes.** svgs. 27 jul.2021. Mídia. Disponível em: < https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cross_sections_of_teeth_intl.svg >. Acesso em: 04.set.2021.

