



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

INFLUÊNCIA DAS VITAMINAS NO TRATAMENTO ORTODÔNTICO – REVISÃO NARRATIVA

[The Influence of Vitamins on Orthodontic Treatment – a Narrative Review]

Dissertação de Mestrado

[Medicina Dentária]

Léa Marie Desferet

Orientadora:

Professora Doutora Susana Paula Fernandes Machado da Silva

Julho 2024

INFLUÊNCIA DAS VITAMINAS NO TRATAMENTO ORTODÔNTICO – REVISÃO NARRATIVA

[The Influence of Vitamins on Orthodontic Treatment – a Narrative Review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Léa Marie Desferet

Orientadora:

Professora Doutora Susana Paula Fernandes Machado da Silva

Julho 2024

A mon papi,

A ma mamie,

*A mes deux anges qui ont rejoint le ciel durant ces années d'études mais
qui, je sais, ont toujours veillé sur moi.*

Vous avez été ma force dans les moments difficiles.

Je vous aime.

AGRADECIMENTOS

A minha professora da tese, Prof^a Susana Paula Fernandes Machado da Silva, que me acompanhou e ajudou durante todo este trabalho, que esteve presente quando eu precisei. Agradeço-lhe imensamente pela sua prontidão e gentileza.

Aos professores da UFP, agradeço pelo ensino que me proporcionaram durante estes cinco anos no Porto. Faço uma menção especial aos professores de clínica que tive a oportunidade de conhecer. Agradeço pela vossa pedagogia e gentileza. A minha experiência na clínica foi um verdadeiro prazer na vossa companhia e nunca a esquecerei.

À mon papa, à ma maman, ceux sans qui tout cela n'aurait pu être possible. Je vous remercie de m'avoir toujours soutenu, de m'avoir écouté, de m'avoir valorisé, de m'avoir poussé à réaliser mon rêve. Merci d'avoir cru en moi du début à la fin même dans les moments difficiles. Je vous serai éternellement reconnaissante pour tout ce que vous avez dédié pour moi. Je vous aime infiniment.

À ma famille, ma sœur, mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines. Merci pour votre soutien, votre aide, votre présence et votre amour. Je vous aime très fort.

À Sarah, ma coloc du 10.5, mon meilleur soutien durant ces 5 années. Je te remercie infiniment pour tout ce que tu m'as apporté depuis qu'on se connaît. De la PACES jusqu'à docteurs, je suis très heureuse d'avoir partagé tous ces moments avec toi. De la joie à la tristesse, des éclats de rire aux pleurs, nous avons tout vécu ensemble. Avoir été ta coloc a été une réelle chance pour moi. Je me souviendrai toujours de nos discussions sur notre canapé à refaire le monde jusqu'à pas d'heure ou encore nos debriefs après boîte. Tu es vraiment une amie très chère pour moi, je t'aime fort.

À Marine, mon bibi de microbio la première année jusqu'au box 23 le dernier jour. Merci d'avoir été ce binôme dont je n'aurais pu rêver mieux. Cette clinique aurait été si différente sans toi, merci de m'avoir tant fait rire. Mon bibi va beaucoup me manquer dans ma vie professionnelle. Merci aussi d'être cette amie sur qui je peux compter les yeux fermés. Je remercie la vie de t'avoir mis sur mon chemin. Je t'aime fort.

À Marie, ma petite mamie aha. Merci pour tous ces moments partagés avec toi, de la rencontre de travers au secrétariat les premiers jours jusqu'à inséparables aujourd'hui, quel chemin parcouru. Et ce chemin n'est pas prêt de se terminer, on ira encore pendant longtemps s'inventer des scénarios chez Zara. Je t'aime fort.

À mes boubounes, Cynthia, Flora et Selma, mes plus belles rencontres de clinique. Je suis si heureuse d'avoir partagé ces deux années à vos côtés. Notre rdv des petits dej mais aussi nos commérages en clinique vont me manquer. Je vous aime.

À Agostina, ma mimi, quelle révélation ! Je suis si heureuse d'avoir pu te découvrir cette dernière année. Tu as été ma meilleure partenaire de soirées complètement folles, mon épaule quand ça n'allait vraiment pas, mon binôme de fous rire aux moments les moins appropriés et une vraie confidente. Sache que cette nouvelle amitié n'est pas prête de prendre fin. Je t'aime fort.

À mes amis que j'ai rencontré à Porto : Anthony, Nicolo, Cirine, Samy, Hugo, Nicolas, Camille, Juliette, Alex, Thais. Merci pour tous ces moments que j'ai pu partager avec vous. Que ce soient des soirées, des moments à la fac, des séances à la salle de sport, des randos, des restos, etc. Ces instants resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

A todas as pessoas da turma 1, a melhor turma. Nunca esquecerei esses dois anos partilhados com vocês. Obrigado a todos.

RESUMO

O movimento dos dentes é influenciado por diversos fatores intrínsecos e extrínsecos que devem ser tomados em consideração pelo médico dentista durante o tratamento ortodôntico. Nestes incluem-se as vitaminas na dieta ou na terapêutica farmacológica por exemplo. Vários estudos mostraram a possível correlação entre as vitaminas C, D, E e a velocidade do movimento dos dentes durante o tratamento ortodôntico. Esta revisão narrativa tem como objetivo analisar o impacto das vitaminas C, D e E durante o movimento dentário no tratamento ortodôntico. Para realização deste trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed, b-on e Google Scholar com a utilização das seguintes palavras-chave *MeSH: orthodontics, tooth movement, vitamins, bone remodeling, osteoblasts, osteoclasts, periodontal ligament*. Foi usado o operador booleano *AND* com diferentes combinações de palavras-chave. Foram estabelecidos critérios de inclusão como a data de publicação dos artigos nos últimos dez anos (2014-2024) em idioma inglês, português e francês. Foram excluídos os artigos que não estivessem dentro da temática selecionada após leitura do título e do resumo, e também os artigos duplicados. A seleção dos artigos foi realizada por dois investigadores. Podemos concluir que a vitamina D tem efeitos aceleradores do movimento ortodôntico dos dentes em animais, mas em humanos esses efeitos aceleradores ainda não foram comprovados. A vitamina C também apresenta efeitos aceleradores do movimento ortodôntico dos dentes, de acordo com estudos. Por fim, a vitamina E mostrou resultados contraditórios quanto à melhoria da formação óssea e à aceleração do movimento ortodôntico dos dentes. Portanto, há uma necessidade de realizar novos e numerosos estudos sobre este assunto. **Palavras-chave:** “ortodontia”, “movimento ortodôntico”, “vitaminas”, “remodelação óssea”.

ABSTRACT

The movement of teeth is influenced by various intrinsic and extrinsic factors that must be considered by the dentist during orthodontic treatment. These include vitamins in the diet or pharmacological therapy, for example. Several studies have shown a possible correlation between vitamins C, D, and E and the speed of tooth movement during orthodontic treatment. For this work, a bibliographic search was conducted in Pubmed, b-on and Google Scholar databases using the following MeSH keywords : orthodontics, tooth movement, vitamins, bone remodeling, osteoblasts, osteoclasts, periodontal ligament. The boolean operator AND was used with different combinations of keywords. Inclusion criteria included the date of publication of articles within the last ten years (2014-2024) in English, Portuguese, and French. Articles that did not fall within the selected theme after reading the title and abstract, and duplicate articles, were excluded. The selection of articles was carried out by two researchers. This narrative review aims to analyze the impact of vitamins C, D, and E during tooth movement in orthodontic treatment. We can conclude that vitamin D accelerates tooth movement in animals, but these effects have not yet been demonstrated in humans. Studies According to studies, vitamin C also shows accelerating effects on tooth movement. Finally, vitamin E has shown contradictory results regarding the improvement of bone formation and the acceleration of tooth movement. Therefore, there is a need for numerous new studies on this subject. **Keywords:** "orthodontics," "orthodontic movement," "vitamins" "bone remodeling".

INDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	xi
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xv
INDICE DE FIGURAS	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xix
I. Introdução	1
1. Materiais e Métodos.....	3
II. Desenvolvimento	5
1. O movimento dentário induzido ortodonticamente.....	5
1.1. Princípios gerais.....	5
1.2. O osso alveolar.....	7
1.2.1. As células do osso alveolar.....	8
1.2.2. A remodelação óssea.....	10
1.3. O ligamento periodontal.....	11
1.3.1. As células do ligamento periodontal.....	12
1.3.2. O ligamento periodontal no movimento ortodôntico.....	12
1.4. O cemento radicular.....	14
1.5. O processo inflamatório.....	14
2. O impacto das vitaminas sobre o movimento ortodôntico dentário	17
2.1. A vitamina D.....	17
2.1.1. O metabolismo.....	19
2.1.2. A vitamina D no movimento ortodôntico dentário.....	20
2.2. A vitamina C.....	22

2.2.1. A administração de vitamina C na Ortodontia.....	23
2.2.2. A carência em vitamina C no contexto ortodôntico.....	24
2.3. A vitamina E.....	24
2.3.1. A vitamina E no movimento ortodôntico dentário.....	25
III. Discussão.....	27
IV. Conclusão.....	33
V. Referencias bibliográficas.....	35

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos

Figura 2: Esquema de movimento dos dentes

Figura 3: Metabolismo da vitamina D

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25-OHD - 1,25 Diidroxicolecalciferol

25-OHD - 25-Hidroxivitamina D

BMP - *Bone Morphogenetic Proteins*

BMP-2 - *Bone Morphogenetic Protein-2*

FGF - *Fibroblast Growth Factor*

IL-1/ IL-6/ IL-17 - Interleukina-1/ Interleukina-6/ Interleukina-17

LPD - Ligamento Periodontal

MAPK - *Mitogen-Activated Protein Kinases*

M-CSF - *Macrophage Colony-Stimulating Factor*

MeSH - *Medical Subject Headings*

NFATc1 - *Nuclear Factor Of Activated T Cells 1*

MOID - Movimento Dentário Induzido Ortodonticamente

NF-κB - *Nuclear Factor-kappa B*

PG - Prostaglandina

PTH - Hormona da Paratireoide

RANK - *Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B*

RANKL - *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*

TGF-β - *Transforming Growth Factor Beta*

TNF - *Tumour Necrosis Factor*

TNF- α - *Tumour Necrosis Factor alpha*

TM- *Tooth movement*

TRAP - *Tartrate-Resistant Acid Phosphatase*

UVB - Ultravioleta B

VitDBP - Proteína Ligadora de Vitamina D

I. INTRODUÇÃO

Os dentes movem-se ou deslizam espontaneamente durante toda a vida do indivíduo. O “movimento dentário fisiológico” foi observado por Sicher e Weinmann em 1944. Este movimento ocorre em específicas fases evolutivas do crescimento, como uma resposta a diretrizes sistêmicas relacionadas com a maturação do indivíduo. A erupção dentária é um exemplo característico desse processo. Ao contrário, pode existir uma ação ou estímulo traumático proveniente de um agente material bem identificável que gera uma força para induzir o movimento dentário por traumatismo. Pode ser por exemplo um trauma acidental. Por fim, existe um terceiro tipo de movimento dentário que é o movimento dentário induzido ortodonticamente dentário (MDIO) (Silva, 2007).

A Ortodontia é uma área especializada dedicada à investigação e prática do deslocamento dos dentes dentro do osso (Li et al., 2018). O estímulo ortodôntico, ou força ortodôntica, é aplicada nos dentes por meio de dispositivos artificiais projetados especificamente para esse fim. Esses dispositivos podem ser removíveis ou fixos, dependendo da necessidade e do plano de tratamento ortodôntico (Silva, 2007). O comportamento físico do movimento dentário causado pela força ortodôntica é regido pelas Leis de Newton. O sistema biológico dos dentes reage às variações na magnitude da força, no tempo de aplicação e na direção por meio de células recetoras e da cascata de sinalização, resultando em remodelação óssea e movimento ortodôntico (Li et al., 2018). Para realização deste deslocamento ortodôntico, o periodonto composto por osso alveolar, ligamento periodontal (LPD) e cemento é de crucial importância (Jiang et al., 2017). Atua com diferentes tipos de células, incluindo fibroblastos do ligamento periodontal, células-tronco mesenquimais, células inflamatórias, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos (Jeon et al., 2021).

Existem diferentes medicamentos e substâncias químicas que afetam o metabolismo ósseo. Estes podem ter impacto no MDIO. As vitaminas estão incluídas nesse grupo, atuando como antioxidantes ao inibir os radicais livres (Bolat et al., 2020). As vitaminas são compostos orgânicos que não fornecem energia própria, são micronutrientes. Possuem estruturas e funções muito variadas. Não podem ser sintetizadas pelo organismo e, portanto, devem ser obtidas através da alimentação, com exceção da vitamina D. Um *status* vitamínico normal é essencial para a manutenção da saúde. Grandes deficiências vitamínicas marcaram a história da medicina, de que é exemplo o escorbuto (deficiência de vitamina C ou ácido ascórbico) (Schlienger, 2022a). É também conhecido como "peste

dos marinheiros", que devastou as tripulações durante as grandes jornadas marítimas. Esta mesma doença causou estragos durante a Grande Fome na Irlanda (1845-1852) e permaneceu sem cura até que James Lind demonstrou em 1747 que era possível curá-la com uma preparação de laranja e limão (Schlienger, 2022b). No entanto, várias deficiências ainda estão presentes atualmente (Schlienger, 2022a). São pouco comuns nos países desenvolvidos devido às práticas de prevenção e ao acesso a uma alimentação adequada e diversificada. O escorbuto ainda está presente entre nós em pessoas com grande precariedade. As manifestações clínicas da deficiência de vitamina C são variadas e por vezes enganosas: podem incluir sintomas gerais como fadiga, anorexia, perda de peso, dores musculares e fraqueza, bem como dores ósseas. Outras manifestações também podem ser observadas, como foliculites hiperqueratóticas nos membros inferiores e tronco, edemas distais, atraso na cicatrização, púrpura, sangramento das gengivas, equimoses e hemartroses espontâneas apesar de uma avaliação de coagulação normal. Pessoas com deficiência de vitamina C também podem apresentar uma suscetibilidade aumentada a infecções. A evolução é sempre fatal na ausência de tratamento, mas após a suplementação com vitamina C, o prognóstico é sempre favorável (Schlienger, 2022b).

Esta revisão narrativa e crítica da literatura visa analisar o impacto das vitaminas C, D e E no tratamento ortodôntico em animais e humanos.

A escolha do tema deve-se primeiramente porque a área da Ortodontia sempre me interessou muito. Quando eu era mais jovem, realizei vários tratamentos ortodônticos. Embora naquela época, apenas visse o interesse estético, mais tarde, com a frequência da unidade curricular de Ortodontia na faculdade, aprendi que o impacto é muito mais amplo. É também uma área na qual eu gostaria potencialmente de me especializar. Por fim, gostaria de relacionar a Ortodontia com o tema da nutrição, pois acredito que esta tem um grande impacto no organismo em geral e na nossa vida diária. Ao realizar pesquisas, tive conhecimento da relação das vitaminas C, D e E podem estar relacionadas com o MOD.

1. Materiais e Métodos

Para realização desta revisão narrativa, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, b-on e Google Scholar com a utilização das seguintes palavras-chave *MeSH (Medical Subject Headings): orthodontics, tooth movement, vitamins, bone remodeling, osteoblasts, osteoclasts, periodontal ligament*. O operador booleano *AND* foi usado com as seguintes combinações:

- *orthodontics AND tooth movement AND vitamins*

- *orthodontics AND tooth movement AND bone remodeling AND osteoblasts AND osteoclasts AND periodontal ligament*.

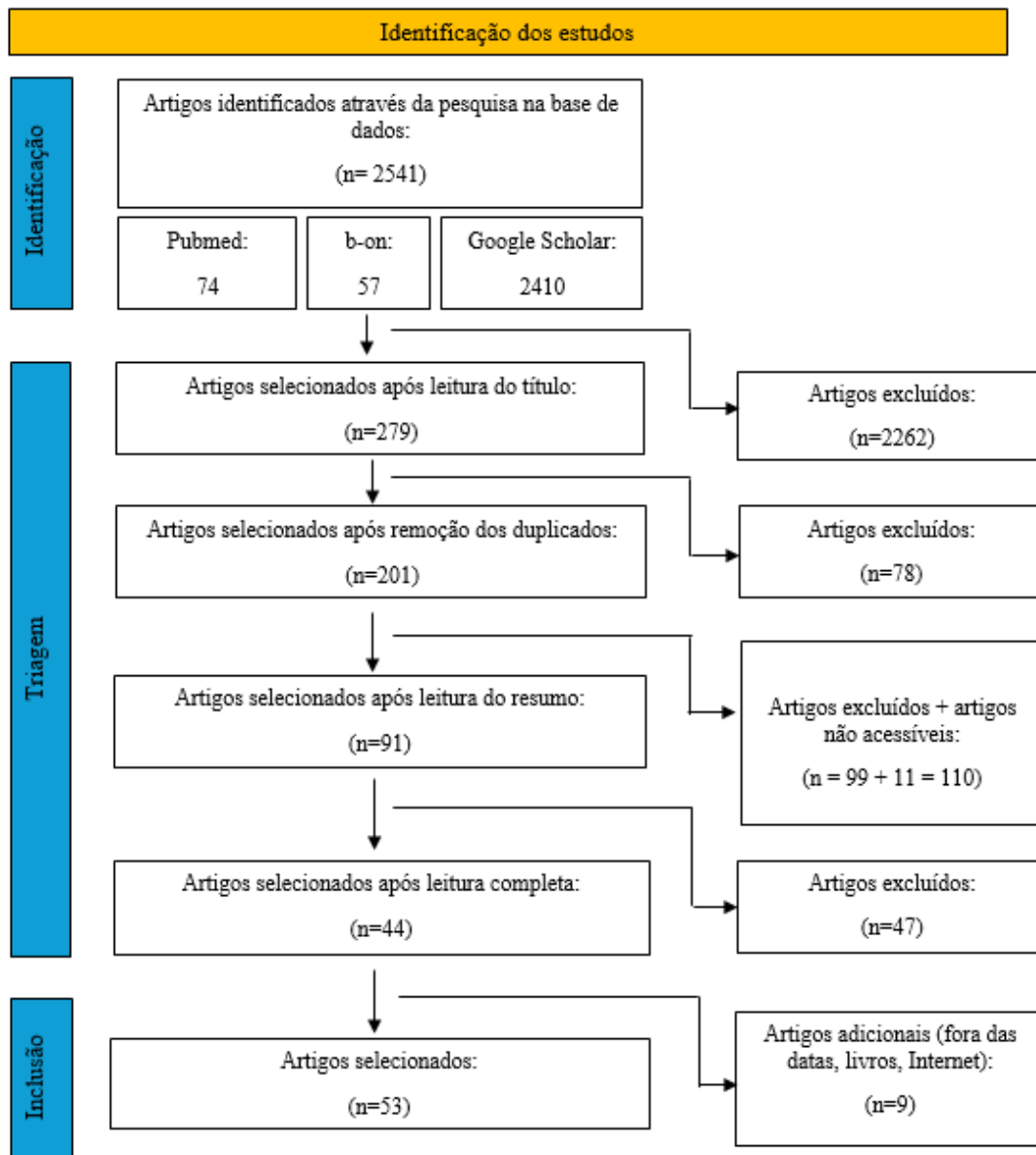
Foram também introduzidas referências bibliográficas de livros encontradas pelo acesso da biblioteca da Universidade Fernando Pessoa.

Para orientar a pesquisa foram estabelecidos critérios de inclusão como os artigos que se referem ao MOD e às vitaminas e a sua relação com a Ortodontia. Os filtros aplicados foram data de publicação dos artigos nos últimos dez anos (2014-2024) em idioma inglês, português e francês. Foram ainda adicionadas 2 referências bibliográficas de anos anteriores a este período (2007 e 2009), 2 livros da biblioteca da Universidade Fernando Pessoa, e 5 artigos encontrados na Internet pela sua relevância científica para o enquadramento e compreensão desta temática.

Foram excluídos os artigos que não estivessem dentro da temática selecionada após leitura do título e do resumo, os artigos duplicados e os artigos sem acesso ao texto integral.

Elaborou-se um fluxograma (cf. Figura 1) para demonstrar o processo específico de pesquisa realizado para obter o número final de 44 artigos. Da pesquisa realizada obtiveram-se 2541 artigos nas bases de dados potencialmente elegíveis com os critérios de inclusão. Destes, após a leitura do título e remoção dos duplicados foram selecionados 201 artigos. Após a leitura do resumo foram selecionados 91 artigos. Com a leitura completa, foram utilizados 44 artigos para revisão. Os artigos e livros adicionais formam 9. No final, foram utilizados 53 artigos e livros.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos



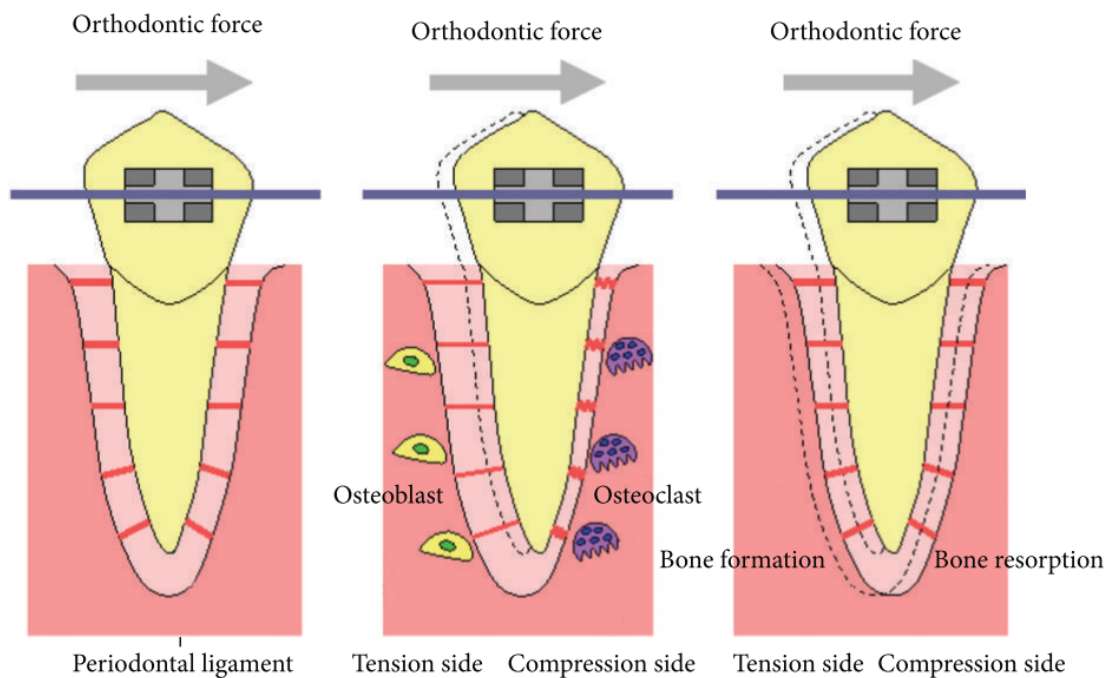
II. Desenvolvimento

1. O movimento dentário induzido ortodonticamente

1.1. Princípios gerais

O MDIO ocorre quando uma força externa é aplicada sobre um dente (Maltha e Kuijpers-Jagtman, 2023). O dente no osso alveolar é um tipo de articulação chamada gonfose, onde sua raiz é cercada por um tecido fibroso chamado LPD. É esse tipo de articulação que possibilita o movimento dos dentes, ao contrário dos animais onde são anquilosados (Gaitonde et al., 2016). A força exercida sobre o dente cria duas zonas ao redor do dente, chamadas zona de compressão e zona de tensão. Na zona de compressão, ocorre uma redução da tensão normal no LPD, resultando em descarga local do osso e subsequente reabsorção óssea com a presença dos osteoclastos. Na zona de tensão, o estiramento das fibras do LPD é transferido para o osso. O aumento da carga óssea contribui para o recrutamento de osteoblastos e formação óssea. Assim, o dente desloca-se em direção à zona de compressão, resultando uma remodelação sequencial dos tecidos do LPD e do osso alveolar de suporte (cf. Figura 2) (Tripuwabhurut, 2014). Este processo requer a ação coordenada de diferentes tipos de células, incluindo fibroblastos do LPD, células-tronco mesenquimais, células inflamatórias, osteoblastos, osteócitos e osteoclastos (Jeon et al., 2021).

Figura 2 - Esquema de movimento dos dentes



O MDIO é um processo complexo e bem regulado no espaço periodontal composto por três fases, que foi introduzido pelo Dr. C.J. Burstone em 1962. Essas fases são:

-1. A fase inicial (24 horas até 2 dias): Corresponde a um movimento rápido imediato após a aplicação da força. É caracterizada por um deslocamento rápido e frequentemente significativo do dente dentro de seu alvéolo. A compressão e o estiramento do LPD são causados pela força aplicada no dente. Isso resulta em fenômenos como extravasamento dos vasos sanguíneos, atração quimiotática de células inflamatórias e recrutamento de osteoblastos e osteoclastos progenitores.

-2. A fase de latência (20 até 30 dias): É a fase durante a qual ocorre pouco ou nenhum movimento dentário. Ocorre a eliminação da zona hialina, que é uma necrose localizada do LPD alveolar no local de compressão como resultado da compressão inicial. O tecido necrótico dos locais ósseos comprimidos e do LPD comprimido é removido por macrófagos, células gigantes de corpo estranho e osteoclastos.

-3. A fase pós-deslocamento (cerca de 40 dias após a aplicação inicial da força): Durante essa última fase, o movimento dentário ocorre gradualmente ou subitamente. Acredita-se que este retorno esteja associado a um ciclo contínuo de desenvolvimento e remoção do tecido necrótico durante o deslocamento do dente (Nevesny, 2019; Asiry, 2018; Sangle et al., 2023; Kalra et al., 2015).

Durante o MDIO, uma força é aplicada para provocar o movimento dentário. Essa força é uma carga aplicada a um objeto que o faz mover. O objetivo é aplicar uma força que inicie uma resposta tecidual máxima sem provocar dor ou reabsorção radicular, mantendo a saúde do LPD durante todo o movimento do dente. Essa é a força ortodôntica ideal. Na prática, essa força ideal não é realizável, mas devemos tentar nos aproximar dela o máximo possível. Devemos então utilizar a força eficaz, que é aquela que atinge o objetivo de mover o dente, respeitando o princípio de ergonomia biológica, ou seja, obtendo o máximo efeito com um mínimo de esforço tecidual e efeitos secundários como a apoptose celular excessiva ou danos celulares (Silva, 2007). Forças mecânicas elevadas podem levar a uma viabilidade celular reduzida, e até mesmo a danos celulares e apoptose de maneira dependente da força (Nettelhoff et al., 2016).

Na prática, um estudo realizado por Yee et al. mediu a taxa e a quantidade de movimento dentário dos caninos em humanos induzido por forças ortodônticas contínuas pesadas (300 g) e leves (50 g) usando molas de fechamento em níquel-titânio superelásticas

durante um período de 12 semanas. Descobriram que forças pesadas aumentam significativamente a taxa e a quantidade de retração dos caninos, mas com perda de controle da rotação dos dentes e de ancoragem. As forças leves proporcionaram um percentual mais alto de retração dos caninos do que as forças pesadas, com menos tensão sobre a ancoragem. Portanto, é preferível usar forças leves para evitar efeitos colaterais clínicos indesejáveis (Yee et al., 2009).

Apesar de um tratamento ortodôntico bem-sucedido permitir o movimento dos dentes e o remodelamento dos tecidos de suporte, o uso excessivo de força pode causar efeitos adversos, como a reabsorção das raízes, que devemos evitar na medida do possível (Tripuwabhrut, 2014).

1.2. O osso alveolar

O nosso sistema esquelético é composto por mais de 200 ossos que fornecem uma estrutura rígida para suportar o corpo e também servem como reservatório de cálcio (Omi e Mishina, 2022). O osso é um tecido conjuntivo denso (Seth, 2019), vital que passa por constantes mudanças ao longo da vida (Tripuwabhrut, 2014). Tem a capacidade de auto-reparar-se e também pode adaptar-se às mudanças nas necessidades mecânicas do corpo (Seth, 2019). É composto por placas ósseas corticais externas densas que têm função de suporte e por osso trabecular mais ativo metabolicamente (Tripuwabhrut, 2014).

O osso alveolar faz parte da mandíbula e da maxila (Tripuwabhrut, 2014), formando e protegendo os alvéolos dentários. Renova-se constantemente em resposta às exigências funcionais (Graber et al., 2017). O osso alveolar tem uma estrutura comparável a outros tecidos ósseos no corpo (Tripuwabhrut, 2014). É composto por 23% de tecido mineralizado, 37% de matriz orgânica, principalmente colágeno, e os outros 40% são água (Jiang et al., 2015). Embora a maior parte do osso alveolar seja trabecular existe uma placa de osso compacto chamada de lâmina dura que fica adjacente ao espaço do LPD. As fibras do LPD ancoram-se ao osso alveolar ao atravessar a lâmina dura, enquanto as outras extremidades conectam-se ao cimento. A homeostase e função do osso alveolar é feita por múltiplos tipos celulares, nomeadamente osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, que desempenham papéis críticos. Além disso, macrófagos, células endoteliais e adipócitos também podem ser encontrados dentro do osso alveolar (Li et al., 2018).

A consideração do tipo de osso pelo qual o dente será deslocado é essencial no planejamento do tratamento ortodôntico. Os movimentos do dente em direção mesial ou

distal resultam no deslocamento das raízes através da estrutura esponjosa do osso alveolar. Quando um dente é movido para ocupar o espaço deixado por outro que foi extraído recentemente, a remodelação ocorre rapidamente devido à presença de diversas células diferenciadas à quantidade limitada do osso a ser reabsorvido. No entanto, o movimento de um dente para a posição labial ou lingual, onde as placas corticais são mais finas deve ser realizado com extrema cautela, especialmente em pacientes adultos, para evitar respostas adversas causadas pelo tratamento (Graber et al., 2017).

1.2.1. As células do osso alveolar

- Osteócitos

Os osteócitos são células que são formados por diferenciação dos osteoblastos e ficam incorporadas na matriz óssea. São as células mais comuns no esqueleto adulto, representando cerca de 90-95% de todas as células ósseas (Jeon et al., 2021) e podem viver tanto tempo quanto o próprio organismo (Jiang et al., 2016). Estas células são estreladas ou dendríticas e localizadas dentro de pequenas cavidades na matriz óssea, conhecidas como lacunas, e permanecem viáveis por longos períodos antes de passarem por apoptose. Têm a capacidade de comunicar diretamente com osteoblastos, células de revestimento ósseo e osteoclastos por meio de prolongamentos celulares que ocupam pequenos canais denominados canalículos (Tripuwabhrut, 2014).

Um dos papéis cruciais dos osteócitos reside na orquestração da homeostase óssea ao regular os osteoblastos e os osteoclastos (Tripuwabhrut, 2014). Sob compressão, os osteócitos estão associados à reabsorção óssea ao sofrerem apoptose (Vâță, 2020). De acordo com estudos em ratos, após essa apoptose, foi observada a formação de osteoclastos. Os osteócitos moribundos seriam então responsáveis por sinais ativos para recrutar osteoclastos (Jeon et al., 2021).

Os osteócitos também podem ser uma fonte importante de *Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B Ligand* (RANKL) nos modelos murinos de mecânica ortodôntica (Jeon et al., 2021). O RANKL é expresso pelos osteócitos que desempenha um papel importante no metabolismo ósseo. De facto, os ratos deficientes em RANKL desenvolveram um fenótipo osteopetrótico que se tornou cada vez mais evidente com a idade (Marahleh et al., 2021). A principal fonte de RANKL durante o remodelamento ósseo poderá ser os osteócitos (Tripuwabhrut, 2014).

- Osteoclastos

Os osteoclastos são células multinucleadas que circulam no sangue (Vâță, 2020) após terem sido formadas por fusão de células mononucleadas de origem hematopoética. São formados a partir do *Macrophage Colony-Stimulating Factor* (M-CSF) e do RANKL (Ogawa et al., 2019). O M-CSF estimula a expressão do *Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B* (RANK) e facilita assim a sinalização RANKL/RANK nos osteoclastos. Quando o RANKL se liga ao RANK, as vias de sinalização *Nuclear Factor-Kappa B* (NF-κB) e *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPK) são ativadas. Dessa ativação resulta uma outra, a de dois fatores de transcrição chave para os osteoclastos: c-Fos e *Nuclear Factor Of Activated T cells 1* (NFATc1). A ativação desses fatores regula, por sua vez, a expressão de genes específicos dos osteoclastos, como a *Tartrate-Resistant Acid Phosphatase* (TRAP) e a catepsina K, que são necessários para a diferenciação dos osteoclastos. O sistema RANKL/RANK é fundamental para a formação dos osteoclastos e para a regulação da remodelação óssea, como evidenciado pela osteopetrose severa observada em camundongos nos quais o gene RANKL foi suprimido. Além disso, esses camundongos apresentam problemas de erupção dentária, destacando o papel crucial da reabsorção óssea pelos osteoclastos nesse processo (Omi, 2022).

O ciclo de vida de um osteoclasto é composto por 3 fases. Uma primeira denominada a fase proliferativa (4-5 dias), na qual os osteoclastos se multiplicam ativamente na medula óssea. Uma segunda, chamada a fase migratória através da corrente sanguínea (5-13 dias). Nesta, os osteoclastos migram em direção aos locais onde são necessários pelo sistema sanguíneo. Para finalizar, os osteoclastos multinucleados ativos absorvem o osso, degradando a matriz óssea (10-11 dias). Esta é a fase de reabsorção (Sivarajan et al., 2014). Os osteoclastos aparecem apenas nas proximidades do osso mineralizado, tanto do lado do LPD quanto da medula óssea (Tripuwabhrut, 2014).

Os osteoclastos são as únicas células na natureza capazes de degradar o tecido ósseo mineralizado e são importantes para os processos fisiológicos de remodelação e modelação, da homeostase do cálcio, da erupção dentária e do MDIO (Vâță, 2020). Durante o MDIO, os osteoclastos são encontrados no lado da compressão e iniciam a reabsorção óssea para permitir o deslocamento dentário na direção da força aplicada (Jeon et al., 2021).

- Osteoblastos

Os osteoblastos são células mononucleares derivadas de precursores de osteoblastos que são derivados de células-tronco mesenquimais que residem ao longo das superfícies ósseas (Alikhani et al., 2018). Estes pré-osteoblastos cobrem a maioria das superfícies ósseas e têm como função principal a secreção da matriz orgânica do osso. A matriz óssea recém-formada, chamada osteóide, não é imediatamente calcificada: uma camada de osteóide separa os osteoblastos ativos que formam osso da superfície óssea. Posteriormente, essa camada de osteóide sofre mineralização através de fatores de transcrição, incluindo Runx-2 e osterix (Tripuwabhrut, 2014).

Os osteoblastos são as células secretoras mais ativas no osso, possuindo uma forma cuboidal ou ligeiramente alongada. São responsáveis pela formação óssea durante o desenvolvimento embrionário, o crescimento, a remodelação óssea e a cicatrização de fraturas (Vâță, 2020). Produzem colágeno tipo I, a principal proteína estrutural da matriz orgânica óssea. Os osteoblastos também são responsáveis pela degradação do osteóide e pela produção de várias citocinas, como o fator de crescimento IGF-I, o *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) e *Human Bone Morphogenetic Protein-2* (BMP-2), essenciais para a diferenciação dos osteoblastos, além de RANKL e M-CSF, que estão envolvidos na formação dos osteoclastos (Tripuwabhrut, 2014; Vâță, 2020). Durante o MDIO, os osteoblastos são necessários para formar novo osso no lado da tensão e remodelar as áreas reabsorvidas no lado da pressão (Proffit, 2013).

O número de osteoblastos diminui com a idade, o que afeta o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea e pode eventualmente levar à osteoporose (Jiang et al., 2015).

1.2.2. A remodelação óssea

A remodelação óssea é um processo contínuo no indivíduo em condições normais. Contribui para manter o volume e a resistência óssea para atender às exigências fisiológicas (Seth, 2019). Esse processo também é conhecido como renovação óssea (Feller et al., 2015). De acordo com a "teoria da pressão-tensão" (Seth, 2019), começa com a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos no lado da compressão, seguida pela formação óssea mediada pelos osteoblastos no lado da tensão (Feller et al., 2015). Assim, o osso é constantemente substituído para manter a sua integridade estrutural (Tripuwabhrut, 2014).

Este ciclo de remodelação começa com a ativação dos osteoblastos, regulada pela homeostase do cálcio hormonal. Os osteoblastos produzem e liberam enzimas proteolíticas que degradam o osteóide, separando assim a camada celular osteoblástica do osso mineralizado. Essa degradação permite que os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, se fixem à superfície óssea mineralizada. O recrutamento dos osteoclastos é iniciado pela ativação de recetores nos osteoclastos, como RANK e c-fms, através da expressão de RANKL e M-CSF pelos osteoblastos. Uma vez que as lacunas de reabsorção óssea são formadas, os osteoclastos deixam o local de reabsorção, e células mononucleares aparecem para limpar quaisquer resíduos da matriz orgânica após a digestão pelos osteoclastos (Tripuwabhrut, 2014). Após a reabsorção óssea, agentes biologicamente ativos como *bone morphogenetic proteins* (BMP), *Fibroblast Growth Factor* (FGF) e TGF- β são libertados da matriz orgânica do osso reabsorvido no microambiente local, induzindo a formação óssea mediada pelos osteoblastos. (Feller et al., 2015). Uma vez que os osteoblastos preenchem as lacunas de reabsorção com uma quantidade de osso recém-formado equivalente àquela que foi reabsorvida, o processo de remodelação está concluído, e a matriz óssea mineralizada é protegida pelo osteóide e por uma fina camada de osteoblastos (Tripuwabhrut, 2014).

É fundamental notar que a remodelação óssea é um processo dinâmico que envolve um equilíbrio delicado entre a reabsorção óssea pelos osteoclastos e a formação óssea pelos osteoblastos. Esse processo requer um desequilíbrio celular específico para manter um estado estável: aproximadamente 1 osteoclasto para cada 100 osteoblastos. Um desequilíbrio reflete a natureza mais rápida e intensa da atividade osteoclástica em comparação com a atividade osteogênica. Essa interação complexa entre os dois tipos de células ósseas é essencial para manter a integridade e a adaptabilidade dos ossos ao longo da vida (Silva, 2007).

1.2. O ligamento periodontal

A interligação do dente com o osso alveolar, faz-se por meio de uma articulação designada por sindesmose e é concretizada por intermédio do ligamento periodontal (Silva, 2007).

O LPD é o tecido conjuntivo especializado que conecta o cimento da raiz dentária ao osso alveolar por meio de feixes de colágeno do tipo I chamados fibras de Sharpey (Tripuwabhrut, 2014; Jiang et al., 2015). A sua principal função é manter os dentes nos seus alvéolos, permitindo-lhes resistir a forças de mastigação consideráveis (Li et al.,

2018). Também fornece suprimento vascular e nutrientes ao cimento, ao osso alveolar e ao próprio LPD (Jiang et al., 2015). Em média, o LPD ocupa um espaço de cerca de 0,2 mm de largura. Dependendo da localização ao longo da raiz dentária, a espessura do LPD pode variar de 0,15 a 0,38 mm, sendo a parte mais fina localizada no terço médio da raiz. O espaço do LPD diminui progressivamente com a idade (Li et al., 2018). O LPD é composto por diversos tipos celulares heterogêneos, incluindo fibroblastos, células progenitoras, células de revestimento ósseo, osteoclastos, células endoteliais, células nervosas e outros tipos celulares (Jeon et al., 2021). Essa grande diversidade celular e vascular permite distingui-lo dos outros ligamentos e tendões (Silva, 2007). O colágeno é a principal proteína da matriz extracelular do LPD: cerca de 80% desse colágeno é do tipo I, que é o componente principal dos feixes de fibras que conectam o cimento e o osso alveolar para formar o LPD. O tecido do LPD também contém nervos sensoriais, formando uma rede complexa de filamentos nervosos provenientes do nervo trigêmeo, além de vasos sanguíneos. Fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas também estão presentes. As fibras não mielinizadas geralmente acompanham os vasos sanguíneos do LPD e podem desempenhar um papel na regulação da sua contração (Tripuwabhrut, 2014).

1.3.1. As células do ligamento periodontal

O LPD é composto por diferentes tipos celulares, como fibroblastos, células progenitoras, células que revestem o osso, osteoclastos, osteoblastos, células endoteliais, células nervosas, entre outros (Jeon et al., 2021).

Os fibroblastos representam aproximadamente 50 a 60% da celularidade total do LPD (Jiang et al., 2015). Os fibroblastos do LPD são mecanoreativos a stress compressivo, de tração e de cisalhamento, a stress mastigatório e a forças ortodônticas (Tripuwabhrut, 2014). Contribuem para a reabsorção óssea como a principal fonte de RANKL (Jeon et al., 2015).

Os osteoblastos, osteoclastos e cementoblastos estão presentes no LPD e desempenham um papel na manutenção da homeostase do periodonto. Os osteoblastos e osteoclastos residem no LPD na superfície da lâmina dura e nas superfícies endosteais do osso alveolar, respondendo também às tensões mecânicas. Além disso, o LPD é composto por macrófagos e linfócitos, que formam a parede dos vasos sanguíneos (Jiang et al., 2015).

As células-tronco mesenquimais residem no LPD, dando origem ao LPD, ao osso alveolar e ao cemento durante o remodelamento do osso alveolar. Elas funcionam como células mecanossensíveis durante o MOD. Um exemplo é a célula Gli1+, que promove a formação de osteoclastos (Jeon et al., 2021).

1.3.2. O ligamento periodontal durante o movimento ortodôntico

Na "teoria da pressão-tensão", o LPD deteta uma mudança nas forças mecânicas ou nas tensões (Jiang et al., 2015). Na região do dente onde a força é aplicada, a compressão na frente resulta numa diminuição do volume, relaxamento das fibras do LPD, e, portanto, uma tensão negativa com a presença dos osteoclastos. Na região oposta àquela onde a força é aplicada, uma força de tração nas fibras do LPD resulta num aumento do volume do LPD, e, portanto, uma tensão positiva, e um alongamento das fibras do LPD com os osteoblastos. A quantidade de tensão em ambos o lado do dente depende da força aplicada e das propriedades materiais do LPD (Maltha e Kuijpers-Jagtman, 2023; Tripuwabhrut, 2014). Do lado da compressão, o fluxo sanguíneo é diminuído, enquanto do lado da tensão o fluxo sanguíneo é mantido ou aumentado (Li et al., 2018). Por outro lado, observa-se uma diminuição do fluxo sanguíneo no LPD comprimido, causando hipóxia, morte celular do LPD (hialinização), reabsorção do tecido hialinizado pelos macrófagos e reabsorção óssea subjacente pelos osteoclastos do lado do tecido hialinizado (Jiang et al., 2015).

Existem dois tipos de reabsorção tecidual no periodonto quando uma força ortodôntica é aplicada: a "reabsorção direta" está associada a uma força leve, preservação de tecidos e células e potencialização vascular (Jiang et al., 2015). A "reabsorção indireta" e a hialinização estão associadas a forças pesadas que comprimem os vasos sanguíneos capilares de maneira que o fluxo sanguíneo cessa (Nugrah et al., 2022). Isso causa então lesões esmagadoras nos tecidos do LPD, morte celular, hemóstase e áreas do LPD e osso alveolar adjacentes sem células. As forças mecânicas frequentemente causam hialinização, levando à necrose no LPD (Jiang et al., 2015). Com forças mais intensas, o movimento dentário ocorre mais tardiamente e envolve até mais riscos; uma vez que a magnitude da força também condiciona a forma de reabsorção óssea. Portanto, é preferível usar forças ortodônticas menos intensas para obter um melhor movimento dentário (Silva, 2007).

1.4. O cimento radicular

O cimento é uma fina camada de tecido mineralizado que recobre a raiz do dente. A raiz dentária é protegida das forças oclusais e ortodônticas pelo cimento. A integridade desse tecido é crucial para a estabilidade do dente e para protegê-lo da reabsorção externa (Nakai et al., 2023). Ao contrário do osso, o cimento é menos suscetível à reabsorção e não passa por remodelação contínua, mas continua a aumentar em espessura ao longo da vida (Tripuwabhrut, 2014). A sua espessura aumenta gradualmente do colo até ao ápice. O seu aumento de espessura na zona apical é, em primeira instância, o responsável pela erupção passiva do dente ao longo da vida e que, em princípio, deve compensar o desgaste sofrido em oclusal pela função, tendendo a manter a dimensão vertical oclusal. Excetuando o colo, menos protegido, toda a restante raiz se encontra recoberta pelos cementoblastos e pela inserção das fibras do ligamento (Silva, 2007).

Com base na presença ou ausência de células e na origem das fibras de colágeno na matriz, duas formas de cimento são descritas: o cimento extrínseco fibroso acelular e o cimento intrínseco fibroso celular. O cimento extrínseco fibroso acelular cobre aproximadamente metade a dois terços da raiz, com as fibras de Sharpey, as principais do ligamento periodontal, inseridas nele, atuando como uma barreira contra a reabsorção radicular ortodôntica. O cimento intrínseco fibroso celular cobre a porção apical a meio da raiz e as áreas da furca. Como a matriz contém células, esse cimento tem a capacidade de reparar tecidos, preenchendo defeitos de reabsorção e fraturas radiculares. O cementoblasto produz colágeno (Tripuwabhrut, 2014).

1.5. O processo inflamatório

A inflamação é uma resposta complexa do organismo a uma agressão, seja ela causada por agentes patogênicos, lesões ou corpos estranhos. Esse processo envolve uma série de mudanças fisiológicas, incluindo a dilatação dos vasos sanguíneos, um aumento na permeabilidade capilar, um aumento do fluxo sanguíneo para a área afetada e o recrutamento de diversos tipos de células do sistema imunológico, como os neutrófilos polimorfonucleares. Os mediadores lipídicos bioativos, principalmente os eicosanoides, são moléculas-chave envolvidas na regulação e mediação desses processos inflamatórios, desempenhando um papel essencial na resposta imunológica e na proteção do organismo contra agressões externas (Seth, 2019).

O MDIO desencadeia reações inflamatórias no periodonto. Essas reações estimulam a libertação de diversos sinais bioquímicos e mediadores, promovendo o remodelamento do osso alveolar e do LPD (Yamaguchi e Fukasawa, 2021). A aplicação de força sobre o dente cria regiões de tensão e compressão no LPD e nos vasos sanguíneos e terminações nervosas a ele associados. As terminações nervosas do LPD estão estreitamente relacionadas aos vasos sanguíneos (Li et al., 2019). O controle da inflamação é fundamental para garantir a eficácia do MDIO (Yamaguchi e Fukasawa, 2021).

Vários fatores inflamatórios que iniciam unidades funcionais para remodelar o osso e os tecidos periodontais estão envolvidos nessa resposta inflamatória e são detalhados a seguir (Li et al., 2019):

-Prostaglandinas

As prostaglandinas (PGs) são mensageiros químicos que pertencem a uma família de hormonas chamadas eicosanoides. As PGs são produzidas a partir do ácido araquidônico no corpo (Seth, 2019), que é uma cadeia de ácidos graxos poli-insaturados com 20 átomos de carbono, com ligações covalentes aos fosfolipídios e, portanto, estão presentes em todas as membranas celulares (Silva, 2007). As PGs são mediadoras da inflamação gengival e da reabsorção óssea alveolar (Yamaguchi e Fukasawa, 2021), e dividem-se em dez subtipos, dos quais D, E, F, G, H e I são os mais importantes. A PGE2 é gerada pela síntese da prostaglandina E em leucócitos (Seth, 2019). Esta última é aquela que tem um papel mais relevante no MDIO. Atua como um vasodilatador, causando um aumento da permeabilidade vascular e propriedades quimiotáticas, além de estimular a formação de osteoclastos e um aumento na reabsorção óssea (Yamaguchi e Fukasawa, 2021). A síntese e a atividade das PGs são favorecidas pela paratormona e por aminas e mucopolissacarídeos, que são outros agentes do processo inflamatório resultantes da desgranulação dos mastócitos (Silva, 2007). Os níveis de PGE2 nos tecidos periodontais e no fluido gengival crevicular, em particular, estão fortemente correlacionados com a destruição dos tecidos periodontais (Yamaguchi e Fukasawa, 2021).

Durante o MDIO, o processo pelo qual as PGs intervêm é o seguinte: a força ortodôntica provoca uma compressão; essa compressão leva a uma anoxia celular e consequentemente à necrose; a lise celular permite a liberação do ácido araquidônico das membranas; o ácido araquidônico leva à produção de prostaglandinas e estas ativam os clastos para reabsorver o osso alveolar (Silva, 2007).

- Citocinas

As citocinas são proteínas que atuam como sinais entre as células do sistema imunológico e são produzidas por células inflamatórias (macrófagos) (Yamaguchi e Fukasawa, 2021) e células locais como os osteoblastos, fibroblastos e células endoteliais. São liberadas durante os movimentos dentários ortodônticos e são pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-17 e RANKL) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10 e IL-13) (Maulana e Hikmah, 2023).

O RANKL é um membro da família das citocinas tumour necrosis factor (TNF) e é crucial para a osteoclastogênese (Nakai et al., 2023). Durante o MDIO, o RANKL liga-se ao seu recetor RANK e é fortemente expresso nos tecidos periodontais do lado de compressão e de tensão (Jeon et al., 2021). A via RANKL-RANK contribui de forma crítica para o MDIO, pois muitos osteoclastos são observados no lado de compressão do dente em uma condição inflamatória estéril induzida pelas forças ortodônticas. Além disso, a administração de anticorpos anti-RANKL retarda o MDIO (Nakai et al., 2023).

Interleukina-1 (IL-1) é uma citocina poderosa que está envolvida na regulação das respostas imunes, reações inflamatórias e estimula a função dos osteoclastos para o processo de reabsorção óssea. A aplicação de forças ortodônticas também aumenta os níveis de IL-1 no lado sob pressão e afeta diretamente a atividade de reabsorção óssea alveolar ao aumentar a expressão de RANKL nos osteoblastos. Isso, portanto, promove a osteoclastogênese (Maulana e Hikmah, 2023; Tripuwabhut, 2014; Nakai et al., 2023). De facto, um estudo demonstrou que a administração de um antagonista do recetor de IL-1 diminui o deslocamento ortodôntico dos dentes em camundongos (Tripuwabhut, 2014). É importante notar que IL-1 existe em duas formas, α e β . É a IL- β que está envolvida na inflamação e estimula a reabsorção óssea (Yamaguchi e Fukasawa, 2021).

Interleukina-6 (IL-6) é uma citocina multifuncional produzida pelas células imunes e induz a reabsorção óssea osteoclástica (Yamaguchi e Fukasawa, 2021). Tem um efeito pleiotrópico na hematopoiese, inflamação, respostas imunes e homeostase óssea. IL-6 está aumentada na periodontite, na artrite reumatóide e no deslocamento ortodôntico dos dentes (Nakai et al., 2023).

Interleukina-17 (IL-17) é uma citocina inflamatória produzida por linfócitos T ativados (Yamaguchi e Fukasawa, 2021). Em associação com a IL-6, a IL-17 também estimula a osteoclastogênese a partir dos monócitos e induz o processo de reabsorção óssea alveolar

(Maulana e Hikmah, 2023). Foi demonstrado que a expressão de IL-17 aumenta com a destruição tecidual das doenças periodontais, induzindo a expressão de RANKL nas células do LPD (Nakai et al., 2023). IL-17 é um mediador importante das doenças autoimunes, incluindo artrite reumatóide, esclerose múltipla e inflamação das vias respiratórias alérgicas (Yamaguchi e Fukasawa, 2021).

O *Tumour Necrosis Factor α* (TNF- α) é expresso por macrófagos ativados, linfócitos T e B e células *natural killer*. Uma ativação excessiva da sinalização do TNF- α está associada a uma inflamação crônica (Nakai et al., 2023), assim como à reabsorção óssea (Tripuwabhrut, 2014). Mecanicamente, o TNF- α liga-se diretamente aos recetores na superfície dos osteoclastos e promove a osteoclastogénese de forma dependente do eixo RANKL/RANK (Nakai et al., 2023). Um estudo *in vivo* mostrou que a aplicação local de TNF- α resulta num aumento na quantidade de osteoclastos (Tripuwabhrut, 2014). O potencial papel do TNF- α na osteoclastogénese é de grande importância na periodontite. Além disso, o TNF- α é uma citocina pró-inflamatória envolvida em doenças inflamatórias como a artrite reumatóide e a doença inflamatória intestinal (Yamaguchi e Fukasawa, 2021).

2. O impacto das vitaminas sobre o movimento dentário ortodôntico

2.1. A vitamina D

A vitamina D, ou calcitriol, faz parte da família das vitaminas lipossolúveis, assim como as vitaminas A, E e K. Deste modo, é absorvida junto com as gorduras (Schlienger, 2022a). É uma vitamina sintetizada na pele e essencial como hormona esteróide obtido através da exposição ao sol, da alimentação e de suplementos. Como hormona, a vitamina D regula os níveis de cálcio e fósforo no sangue através da absorção intestinal. A vitamina D também atua como agente parácrino e autócrino, modulando a diferenciação e maturação das células, assim como a função do sistema imunológico inato. Também regula o equilíbrio entre os osteoblastos e osteoclastos e a diferenciação dos osteoblastos (Diah et al., 2023; Almoammar, 2018). A vitamina D é conhecida como a mais antiga de todas as hormonas e os pesquisadores descobriram a presença dessa vitamina nas primeiras espécies de fitoplâncton, que a produzem após exposição ao sol (Almoammar, 2018).

A maior parte (80 a 100%) da vitamina D no organismo é produzida na pele através da biossíntese induzida pela exposição à luz solar (raios ultravioleta B). Quando exposta ao

sol, a vitamina D converte-se em pré-vitamina D₃ e, em seguida, em vitamina D₃ (colecalfiferol) sob a ação dos raios ultravioleta B (UVB) e do calor. Este processo é chamado de fotoconversão (Diah et al., 2023). O colecalfiferol é a única isoforma de vitamina D produzida pelo corpo de mamíferos em resposta à exposição ao sol (Tashkandi, 2019). Após a exposição aos raios UVB na pele, a vitamina D leva pelo menos 3 dias para sair da pele e persiste na circulação sete dias depois (Diah et al., 2023). Vários fatores foram identificados pelos pesquisadores como tendo um impacto na produção de vitamina D₃ no organismo. Entre esses fatores, podemos citar a pigmentação da pele, que influencia a capacidade da pele de sintetizar vitamina D em resposta à exposição solar. Pessoas com uma pigmentação mais escura muitas vezes precisam de uma exposição solar mais longa para sintetizar uma quantidade adequada de vitamina D. Além disso, a idade também pode desempenhar um papel, pois a capacidade da pele de produzir vitamina D diminui com a idade. As roupas e o uso de protetor solar também podem limitar a produção de vitamina D, bloqueando os raios UVB necessários para sua síntese. A hora do dia, a estação do ano, a latitude e a altitude também são fatores importantes, pois determinam a intensidade e a duração da exposição aos raios solares UVB. No inverno, por exemplo na América do Norte, o ângulo zenital mais baixo do sol resulta em uma maior distância percorrida pelos fótons UVB através da camada de ozônio, o que reduz a quantidade de radiação UVB que atinge a superfície da Terra e, portanto, a síntese de vitamina D na pele. Uma solução econômica e simples para remediar essa condição é o uso de suplementos de vitamina D (Almoammar, 2018; Gratton et al., 2022).

A segunda fonte importante de vitamina D (aproximadamente 30%) é a alimentação. A ingestão diária de vitamina D pode ser obtida em alimentos ricos em ovos, carne, peixe gorduroso, óleo de peixe e laticínios integrais (Schlienger, 2022a). A vitamina encontrada nesses alimentos é a vitamina D₂, também conhecida como ergocalciferol, com exceção dos peixes gordurosos que contêm o composto D₃ (Tashkandi, 2019). Um estudo transversal recente realizado no Reino Unido comparou os níveis de vitamina D no plasma entre os consumidores de carne e peixe e os vegetarianos e veganos. Os resultados mostraram que os níveis de vitamina D eram significativamente mais elevados nos não vegetarianos do que nos vegetarianos. Isso destaca o impacto da dieta nos níveis de vitamina D no corpo, com uma dieta rica em carne e peixe associada a níveis mais elevados desta vitamina essencial (Almoammar, 2018). A Sociedade Endócrina Americana considera que os níveis abaixo de 20 ng/mL por dia são muito insuficientes,

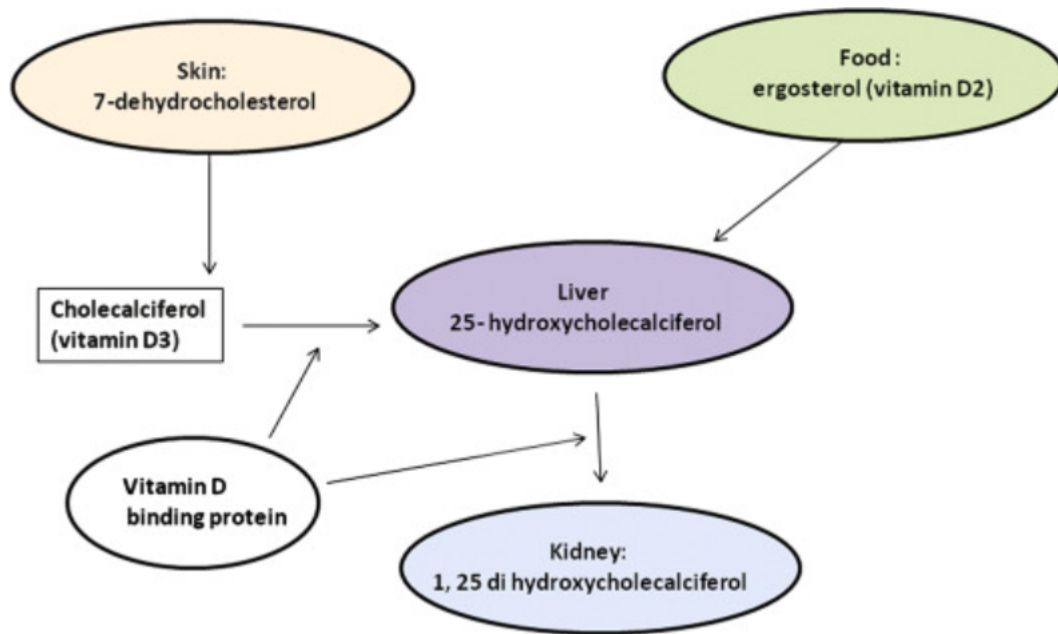
entre 20 e 30 ng/mL por dia são insuficientes, e acima de 30 ng/mL (ou 75 mmol/L) são importantes para uma boa saúde (Diah et al., 2023; Tashkandi, 2019). A intoxicação por excesso de vitamina D (superior a 200 à 240 ng / mL por dia) é bastante comum. É chamada de hipercalcemia e manifesta-se por anorexia, náuseas e vômitos, expondo a médio prazo o risco de nefrocalcinose com insuficiência renal irreversível (Schlienger, 2022a; Diah et al., 2023). A carência de vitamina D conduz à desmineralização óssea: raquitismo nas crianças e osteomalácia nos adultos. A osteomalácia aumenta consideravelmente o risco de osteoporose e de fraturas. Nos países industrializados, a carência de vitamina D é mais frequente nas pessoas que sofrem de doenças intestinais crônicas, de cirrose hepática e de alcoolismo, bem como nas pessoas com uma exposição insuficiente à luz solar e de pele escura. As pessoas idosas confinadas em ambientes fechados, como os reclusos, são particularmente preocupantes porque a capacidade do organismo para absorver ou sintetizar a vitamina D sob o efeito da luz solar diminui com a idade (VIDAL, 2023).

Na prática, é sugerido pelos especialistas o uso da vitamina D3. Ela é, de facto, mais eficaz do que a vitamina D2 para manter ou aumentar os níveis de vitamina D. A vitamina D2 não se liga tão bem ao recetor de vitamina D nos tecidos humanos (Diah et al., 2023).

2.1.1. O Metabolismo

Na pele, o 7-deidrocolesterol é convertido em pré-vitamina D3 pela luz UV e depois modificado em colecalciferol. A vitamina D3 é biologicamente inativa e precisa de duas etapas de hidroxilação para se tornar funcional. Depois, deve ser transportada para o fígado com a ajuda da proteína ligadora de vitamina D (VitDBP) para ser hidroxilada na forma de 25-hidroxivitamina D (calcifédiol ou 25-OHD). O 25-OHD é considerado como um metabólito intermediário que pode ser armazenado ou libertado na circulação sanguínea. É também a forma circulante dominante da vitamina, com uma meia-vida de 2 a 3 semanas. Em seguida, o corpo transforma o 25-OHD em 1,25 diidroxicolecalciferol com uma outra hidroxilação no rim (calcitriol ou 1,25-OHD), que é a forma hormonal ativa (cf. Figura 3). O transporte do fígado para o rim é também feito pela VitDBP. A meia-vida do 1,25-OHD é de 4 a 6 horas (Zamanian et al., 2024; Tashkandi et al., 2021). Podemos ver que a meia-vida do 1,25-OHD é muito inferior à do 25-OHD. Seus níveis também são mil vezes inferiores aos do 25-OHD. Portanto, podemos concluir que o 1,25-OHD não representa um bom indicador da vitamina D circulante (Tashkandi et al., 2021).

Figura 3 – *Metabolismo da vitamina D*



O papel biológico principal da vitamina D sob a forma ativa é a regulação dos níveis séricos de cálcio e fósforo, promovendo a sua absorção intestinal e sua reabsorção nos rins. Além disso, promove a deposição óssea e inibe a liberação da hormona da paratireoide (PTH) (Al-Sayagh et al., 2014). Ela também pode ter um efeito no sistema imunológico, promovendo a imunossupressão (Tashkandi, 2019).

2.1.2. A vitamina D no movimento ortodôntico dentário

A vitamina D, e mais particularmente a vitamina D3, afeta positivamente a saúde dentária. Ela ajuda a absorver cálcio e fósforo, essenciais para construir e manter dentes fortes. A vitamina D3 também contribui para a formação da dentina, um componente vital dos dentes. Níveis adequados de vitamina D3 podem apoiar a saúde bucal, reduzindo assim o risco de cáries e doenças gengivais (Zamanian et al., 2024).

A nível ortodôntico, a vitamina D desempenha um papel significativo na biologia e remodelação óssea. Regula o equilíbrio entre os osteoblastos e os osteoclastos, produzindo colágeno tipo I, fosfatase alcalina e osteocalcina (Tashkandi et al., 2021).

Em animais, vários estudos demonstraram que a vitamina D pode acelerar o MDIO. A injeção de 1,25-OHD mostra um aumento significativo do mesmo (Ferrillo et al., 2023; Ciur et al., 2016; Al-Sayagh et al., 2014; Sagar et al., 2024; Al-Attar et al., 2021; Al-Attar et al., 2022; Khamlich et al., 2023).

Em humanos, o MDIO é diminuído com a administração localizada de vitamina D3 (Shetty et al., 2015; Farzanegan, et al., 2023). Por exemplo, em um estudo clínico feito por Tashkandi, foi observada uma diminuição do movimento dentário em humanos após a injeção de VitD3. Então em humanos, a vitamina D pode não acelerar o movimento dentário, mas níveis fisiológicos de vitamina D são necessários para evitar o efeito contrário (Tashkandi et al., 2021). Em contrapartida, a vitamina D3 aumenta a massa óssea com um aumento na taxa de aposição mineral pelos osteoblastos no osso alveolar após a aplicação de uma força ortodôntica (Shetty et al., 2015). Alguns autores, como Iosub Ciur e colegas, relataram uma aceleração de 70% no MDIO com o uso de uma dose local mais alta de 42 picogramas/mL de calcitriol (Al Attar e Abid., 2022; Charavet e Le Gall, 2021). Além disso, Collins et al. utilizaram calcitriol dissolvido em dimetilsulfóxido (um composto que penetra facilmente nas membranas celulares e que também possui um alto coeficiente de solubilidade para a vitamina D) e o administraram diariamente no periosteio. Após 3 semanas, o intervalo de retração dos caninos foi 60% maior em comparação com o grupo controle (Kacprzak e Strzecki, 2018). Segundo Varughese et al., existe uma diminuição na densidade óssea juntamente com uma aceleração do MDIO (Varughese et al., 2019).

- Efeitos sobre os osteoclastos

A forma ativa da vitamina D, o 1,25-OHD, é um potente estimulador da atividade osteoclástica, induzindo a diferenciação dos precursores de osteoclastos e aumentando a atividade e o número de osteoclastos existentes (Pulikkottil et al., 2019). A atividade de RANKL também é modulada pela vitamina D (Zamanian et al., 2024). Assim, ela aumenta a reabsorção óssea (Al-Attar et al., 2021; Sangle et al., 2023).

Para ilustrar isso, podemos fazer referência a um estudo conduzido por Boyce e Weisbrode. Neste estudo, os pesquisadores avaliaram os efeitos de dietas ricas em cálcio e injeções de metabólitos de vitamina D na formação óssea em ratos. No início do estudo, os ratos tratados mostraram um aumento no número de osteoclastos em comparação com os controles. No entanto, nos dias seguintes, os pesquisadores observaram uma diminuição progressiva no número de osteoclastos nos ratos tratados, até os dias 6, 8 e 10. Paralelamente, os níveis de cálcio e fósforo aumentaram conforme esperado. Boyce e Weisbrode concluíram que o grupo experimental experimentou um aumento na formação óssea (Almoammar, 2018).

Além disso, os estudos de Collins e Sinclair de 1988 destacaram que as injeções intraligamentares de metabólitos de vitamina D induzem um aumento no número de osteoclastos, o que leva a um aumento na taxa de reabsorção óssea em ratos. Esse aumento na resorção óssea resulta numa aceleração no movimento dentário durante a retração dos caninos (Almoammar, 2018; Khamlich et al., 2023; Chavaret e Le Gall, 2021; Gaitonde et al., 2016).

- Efeitos sobre os osteoblastos

A injeção de vitamina D3 em humanos estimula os osteoblastos, levando à deposição óssea, desacelerando assim o MDIO, mas aumentando a sua estabilidade (Shetty et al., 2015). Em ratos, essa injeção resulta em uma aceleração do MOD com um aumento no número de osteoblastos no lado da tensão (Tashkandi et al., 2021; Al-Attar et al., 2021).

- Efeitos sobre a saúde periodontal

A vitamina D desempenha um papel crucial na manutenção da saúde periodontal. Ela atua no epitélio gengival para combater os patógenos periodontais, favorecendo assim um equilíbrio microbiano e a supressão das citocinas pró-inflamatórias. A sua deficiência tem sido repetidamente associada à doença periodontal, aumentando assim o risco de doenças infecciosas (Diah et al., 2023).

De acordo com Diah, a vitamina D pode ser benéfica para o tratamento da periodontite, apresentando também propriedades antibacterianas potenciais contra os patógenos periodontais. Uma concentração plasmática de 90 a 100 nmol/L é considerada necessária para obter efeitos sobre o periodonto. Essas descobertas destacam a importância de manter níveis adequados de vitamina D para uma saúde periodontal ideal (Diah et al., 2023).

2.2.A vitamina C

A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, é uma das principais vitaminas antioxidantes, juntamente com a vitamina E. Ao contrário da maioria das outras vitaminas, ela está ativa na sua forma natural e não precisa ser transformada antes de atuar como coenzima. Esta vitamina pertence à família das vitaminas hidrossolúveis, o que significa que não pode ser armazenada no organismo (Schlienger, 2023a). O corpo humano não pode sintetizar a vitamina C (Miresmaeili et al., 2015). As principais fontes alimentares de vitamina C são frutas e vegetais (Schlienger, 2023a), especialmente cítricos, kiwis, morangos, frutas vermelhas, repolho e a maioria dos vegetais de folhas

verdes (Schlienger, 2023b). A concentração plasmática normal de vitamina C varia de 36,1 a 79,4 $\mu\text{mol/L}$ (Miresmaeili et al., 2015) Abaixo dessas concentrações, isso leva a uma deficiência que pode resultar em escorbuto. Este último já foi explicado na introdução deste trabalho (Schlienger, 2023b).

Foi demonstrado que a vitamina C neutraliza os efeitos dos radicais livres nos fluidos corporais e reverte os danos causados por radicais livres ao nível celular. Também foi relatada uma relação entre a síntese de colágeno e o ácido ascórbico (Bolat et al., 2015). Esta vitamina melhora a produção de colágeno ao regular positivamente a expressão da osteocalcina e favorece a diferenciação dos osteoblastos modulando a interação entre o colágeno tipo I e a integrina $\alpha 2\beta 1$. Além disso, é sabido que a vitamina C aumenta a expressão da integrina $\alpha 2\beta 1$, o principal recetor dos colágenos tipo I e III (Motoji et al., 2020). As fibras de colágeno, que contêm prolina e hidroxiprolina, são um constituinte importante dos dentes e das suas estruturas de suporte circundantes (Bolat et al., 2015). A vitamina C é necessária para a hidroxilação do procolágeno, da prolina e da lisina (Motoji et al., 2020). Quando a ingestão de vitamina C é reduzida, substâncias básicas essenciais não podem ser formadas, e as fibras de colágeno tornam-se danificadas e fracas (Bahirrah et al., 2019).

2.2.1. A administração de vitamina C na Ortodontia

A vitamina C é um exemplo de nutriente que influencia as respostas biológicas em caso de pressão ortodôntica. O movimento dos dentes é influenciado pelas fibras de colágeno tipo 1 e tipo 2, que são os principais componentes do ligamento periodontal. Estas fibras são regeneradas e renovadas durante o movimento dos dentes (Bahirrah et al., 2019). O movimento dos dentes requer um funcionamento sincronizado e simultâneo do metabolismo do colágeno (Ibraheem e Nahidh, 2021). A vitamina C é, portanto, muito importante, pois é uma das substâncias necessárias para a formação do colágeno. Ela pode sintetizar colágeno na formação do ligamento periodontal (Bahirrah et al., 2019).

Um estudo foi realizado em ratos por Miresmaeili et al. para investigar o efeito da ingestão de vitamina C no movimento dos dentes. Eles descobriram que o movimento dos dentes aumentava com uma ingestão adequada de vitamina C, com mais lacunas osteoclásticas ao redor das raízes nas áreas pressionadas (Miresmaeili et al., 2015). As forças ortodônticas induzem respostas biológicas, envolvendo uma combinação complexa de atividades osteoblásticas e osteoclásticas (Ibraheem e Nahidh, 2021). Foi

encontrado que o ácido ascórbico aumenta a longevidade e a proliferação dos osteoclastos e suas células progenitoras.

A vitamina C pode induzir as células-tronco a diferenciar-se em osteoblastos através da síntese de colágeno tipo I, interação com integrinas, ativação da via da proteína quinase e fosforilação do fator de transcrição específico dos osteoblastos (Miresmaeili et al., 2015). Estes são importantes no processo de posicionamento do osso alveolar durante o movimento dos dentes. A aplicação de vitamina C é, portanto, necessária para manter a estabilidade do movimento dos dentes, a fim de evitar uma reabsorção excessiva (Bahirrah et al., 2019).

Além disso, a vitamina C desempenha um papel na redução da resposta inflamatória que ocorre devido à expansão da área isquêmica causada pela pressão ortodôntica. Assim, com uma ingestão adequada de vitamina C, o alargamento do LPD devido às respostas inflamatórias pode ser reduzido. De facto, quando o espaço do LPD é diminuído, isso mostra que há uma aceleração da remodelação tecidual durante o processo de movimentação dos dentes (Bahirrah et al., 2019).

Assim, a vitamina C é um dos nutrientes apropriados para ser utilizado na aceleração do tratamento ortodôntico (Bahirrah et al., 2019).

2.2.2.A carência em vitamina C no contexto ortodôntico

A deficiência de vitamina C inibe a degradação e regeneração das fibras de colágeno, que são importantes no remodelamento tecidual e resulta no alargamento do espaço do LPD durante o processo de deslocamento dentário. Quando a ingestão de vitamina C é reduzida, substâncias básicas essenciais não podem ser formadas, e as fibras de colágeno tornam-se danificadas e fracas (Bahirrah et al., 2019). Esta deficiência leva a uma quase completa cessação da osteogênese e desorganização do LPD (Ibraheem e Nahidh, 2021). Foi demonstrado que a deficiência de vitamina C durante o tratamento ortodôntico reduz o deslocamento dos dentes devido ao seu efeito na cicatrização dos tecidos (Miresmaeili et al., 2015).

Também foi observado em indivíduos com deficiência de vitamina C que os dentes corrigidos ortodonticamente não são estáveis e apresentam recaída mais rápida em comparação com indivíduos não deficientes em vitamina C. Isso ocorre devido à presença de grandes lacunas de reabsorção e aumento das atividades osteoclásticas, secundárias à deficiência de vitamina C, comprometendo o remodelamento ósseo e retardando o MDIO.

Indicou-se que de 17% a 72% dos pacientes ortodônticos podem ter níveis subótimos de ácido ascórbico, e uma deficiência pode resultar em efeitos no tecido conjuntivo do LPD e na formação de osteóide. Além disso, o stress nutricional no periodonto, associado à irritação das bandas e bráquetes ortodônticos, pode resultar em uma resposta gengival alterada, afetando o movimento do dente, assim como a retenção após os tratamentos ortodônticos. A deficiência de vitamina C resulta em alteração na síntese de colágeno e cicatrização de feridas, perturbando assim o MDIO (Ibraheem e Nahidh, 2021).

2.3.A vitamina E

A vitamina E, também conhecida como alfa-tocoferol, faz parte das vitaminas lipossolúveis, como as vitaminas A, D e K, e é absorvida juntamente com as gorduras (Schlienger, 2022a). Sendo um poderoso antioxidante biológico, a vitamina E desempenha vários papéis importantes: elimina os radicais livres, inibindo assim a peroxidação lipídica e a inflamação. Esta vitamina protege os tecidos isquêmicos e hipóxicos e estimula o sistema imunológico (Sufarnap et al., 2020). Ela previne danos celulares neutralizando as espécies reativas de oxigênio (Seong et al., 2022).

A vitamina E também possui propriedades anti-inflamatórias, ajudando a suprimir os efeitos nocivos dos radicais livres de oxigênio nas células durante a formação óssea (Sufarnap et al., 2020). A principal fonte de alfa-tocoferol provém de óleos vegetais em diversas formas. A ingestão diária recomendada para adultos com mais de 14 anos é de 15 mg (ou 22,5 UI). Devido às suas propriedades antioxidantes, entre 14,7% e 22,9% da população americana toma suplementos de vitamina E, e um adulto em cada nove consome mais de 267 mg por dia (ou 400,5 UI) (Seong et al., 2022).

A deficiência de vitamina E é muito rara e só se manifesta após vários anos sem ingestão suficiente. Ela se caracteriza por dores e sensações de queimadura nos pés e nas mãos, ocorrendo principalmente em pessoas com doenças crônicas do intestino ou certas doenças genéticas. Uma insuficiência de ingestão pode levar a problemas cardiovasculares, como doenças coronárias (VIDAL, 2016).

Graças à sua ação antioxidante, a vitamina E também é proposta para a prevenção de doenças cardiovasculares, cânceres e doenças relacionadas à idade, como a artrose (reumatismo), catarata, degeneração macular relacionada à idade e a doença de Alzheimer (VIDAL, 2016).

2.3.1. A vitamina E no movimento ortodôntico dentário

A vitamina E parece ser uma vitamina que afeta a modelação e remodelação óssea.

Alguns estudos foram realizados para analisar o seu efeito no MDIO. Os resultados desses estudos sugeriram que a vitamina E pode aumentar a formação óssea trabecular e prevenir a perda de cálcio ósseo, reduzindo as citocinas pró-inflamatórias (Sufarnap et al., 2020; Seong et al., 2022). Em outro estudo, foi relatado que a taxa de formação e o volume ósseo aumentaram significativamente em 65% em ratos que receberam uma dieta enriquecida com vitamina E, em comparação com o grupo controle. O resultado indicou que uma dieta à base de vitamina E era capaz de aumentar o processo de mineralização e formação óssea mediado por células osteoblásticas. O número de células osteoclásticas era o mesmo nos grupos controle, enquanto o número de células osteoblásticas no grupo suplementado com vitamina E era significativamente maior do que no grupo controle. De acordo com este estudo, podemos concluir que a vitamina E não tem efeito sobre o número de osteoclastos no lado da compressão, portanto, a reabsorção óssea não é aumentada. Não há efeito inibitório no deslocamento dos dentes. Quanto aos osteoblastos, eles são significativamente mais numerosos durante a suplementação com vitamina E, portanto, a formação óssea é melhorada (Sufarnap et al., 2020).

De acordo com outro estudo realizado por Seong, podemos observar que os ratos alimentados com uma dieta enriquecida com vitamina E mostraram uma taxa de deslocamento dentário aumentada nos dias 4 e 14 em comparação com os ratos alimentados com uma dieta normal. Houve um aumento no número de osteoclastos e uma diminuição no volume ósseo nos ratos recebendo vitamina E no dia 14 do deslocamento dentário. A expressão do fator de transcrição associado à micro-oftalmia no osso alveolar também foi aumentada no grupo recebendo vitamina E, sugerindo um aumento na atividade osteoclástica. O estudo também indica que a vitamina E aumenta a atividade osteoclástica, o que pode influenciar a remodelação óssea sob carga mecânica constante, como é o caso nos tratamentos ortodônticos. De acordo com este estudo, haveria, portanto, uma perda óssea, pois a atividade osteoclástica é aumentada, mas a osteoblástica não (Seong et al., 2022).

Em contraste, no estudo de Seong é relatado que em vez de causar perda óssea, uma dieta enriquecida com vitamina E aumenta o número de osteoblastos e promove um efeito benéfico no metabolismo ósseo (Seong et al., 2022).

III. Discussão

No campo da Ortodontia, o MDIO conheceu as suas primeiras teorias relativamente recentemente, em 1880, com Norman Kingsley. Ele explicava então que o MDIO era o resultado da "elasticidade do osso alveolar". Após isso, inúmeros estudos e pesquisas surgiram para compreender esse conceito (Silva, 2007). Estudos ainda são realizados hoje para esclarecer o MDIO, como por exemplo, o conduzido por Maltha e Kuijpers-Jagtman em 2023 ou ainda o de Jeon et al. em 2021. No estudo de Maltha e Kuijpers-Jagtman, o objetivo era fazer um balanço das alterações celulares e tecidulares que ocorrem quando a força ortodôntica é aplicada. Ainda não se sabe muito bem como é que a mecânica regula a diferenciação das células estaminais/progenitoras nas linhagens dos osteoblastos e dos osteoclastos (Maltha e Kuijpers-Jagtman, 2023). Por isso, esta é uma das vias a explorar para fazer avançar a Ortodontia.

Sobre a relação das vitaminas com o MDIO, podemos observar que o tema é muito recente, pelo que se encontram poucos estudos publicados. A vitamina D é a que tem sido mais estudada em Ortodontia. Em vários estudos, encontramos muitas contradições, nomeadamente ao nível da velocidade do MDIO em humanos. Diferentes autores, como Shetty et al., descobriram que a injeção local de vitamina D3 provoca um atraso no MOD após 60 dias de experimentação (Shetty et al., 2015). Da mesma forma, a injeção de VitDBP, quando administrada em grandes quantidades, provoca um atraso no MDIO. Em contrapartida, uma concentração considerada normal de VitDBP (entre 2,75 e 6,48 ng/ml) seria benéfica para o MDIO (Tashkandi et al., 2021). Finalmente, Farzangan descobriu que a suplementação com vitamina D3 não tinha efeito sobre a taxa de MDIO, mas que a deficiência de vitamina D3 aumentava essa taxa (Farzanegan et al., 2023). Em contradição com esses autores, no estudo de Al Attar e Abid, foi relatado uma aceleração de 70% no MOD com o uso de uma dose local mais alta de 42 picogramas/mL de vitamina D3 (Al Attar e Abid, 2021).

Por outro lado, outras pesquisas em humanos sobre a densidade óssea após a administração de vitamina D foram realizados. Segundo Shetty et al., os resultados de alguns ensaios clínicos indicam que a vitamina D3 aumenta a massa óssea, bem como a sua densidade. A vitamina D é, portanto, utilizada no tratamento da osteoporose (Shetty et al., 2015). Em contrapartida, Varughese et al. encontrou uma diminuição da densidade óssea após injeções locais da forma ativa da vitamina D3 (Varughese et al., 2019).

Em estudos com animais, especialmente com ratos, podemos observar que em todos os estudos selecionados, existe concordância dos autores. Eles relatam uma melhoria no MDIO independentemente do tipo de injeção (local, intra-ligamentar, etc.) de aproximadamente 60%. A vitamina D estimula tanto os osteoblastos quanto os osteoclastos. A vitamina D também provoca mudanças favoráveis no microambiente (Iosub Ciur et al., 2016; Al-Attar e Abid., 2022; Ferrillo et al., 2023; Sagar et al., 2024; Al-Attar et al., 2021).

No geral, existem poucas pesquisas na literatura, a maioria realizada em animais, avaliando o efeito da vitamina D3 no MDIO (Farzanegan et al., 2023). Nenhum estudo avalia atualmente os níveis salivares de vitamina D durante as diferentes fases do MDIO. O conjunto de dados coletados permanece limitado, e o nível de confiança nas estimativas observadas varia consideravelmente. Isto deve-se a vários fatores, entre eles o número restrito de estudos que avaliaram cada agente, o tamanho reduzido das amostras, a diversidade dos grupos etários e os diferentes métodos utilizados. Além disso, alguns estudos apresentam um alto risco de viés, o que complica ainda mais a interpretação dos resultados.

Para superar as limitações identificadas e melhorar a qualidade das conclusões clínicas sobre os efeitos da vitamina D no MDIO, várias soluções podem ser consideradas:

- Aumentar o número de estudos clínicos com amostras maiores e mais diversificadas.
- Realizar mais estudos em seres humanos.
- Conduzir estudos com administrações sistêmicas de vitamina D em seres humanos, uma vez que os estudos atuais focam apenas na administração local.
- Padronizar os protocolos de pesquisa para reduzir as variações entre os estudos.
- Utilizar metodologias rigorosas para minimizar os vieses, como a adoção de métodos de duplo-cego sempre que possível.
- Ampliar os períodos de observação para abranger todas as fases do movimento ortodôntico e permitir uma avaliação completa dos efeitos da vitamina D a longo prazo.
- Incentivar a publicação de todos os estudos, incluindo aqueles com resultados negativos ou inconclusivos, para fornecer uma visão completa dos efeitos da vitamina D no MDIO.

Implementando essas soluções, a pesquisa sobre os efeitos da vitamina D no MDIO poderá avançar de maneira mais consistente e oferecer recomendações clínicas mais sólidas e generalizáveis.

Uma outra vitamina abordada foi a vitamina C. O ácido ascórbico desempenha um papel crucial na síntese de colágeno, particularmente dos tipos I e II, componentes principais do ligamento periodontal. Pesquisas, especialmente as conduzidas por Miresmaeili et al., mostraram que a administração adequada de vitamina C pode aumentar o movimento dentário ao estimular a regeneração das fibras de colágeno e favorecer a proliferação de células ósseas essenciais para a remodelação óssea. Isso indica que a vitamina C poderia ser utilizada para acelerar e estabilizar o tratamento ortodôntico, promovendo uma resposta biológica ideal. Os poucos estudos realizados sobre o efeito da vitamina C concordam que ela acelera o MDIO (Bahirrah et al., 2019; Miresmaeili et al., 2015; Ibraheem e Nahidh, 2021). Por outro lado, uma deficiência de vitamina C compromete gravemente esses processos biológicos. A diminuição da síntese de colágeno devido à falta de vitamina C pode levar à degradação das fibras de colágeno, enfraquecendo assim o ligamento periodontal e aumentando os riscos de reabsorção excessiva das raízes dentárias. Estudos indicam que pacientes com deficiência de vitamina C apresentam movimentos dentários menos eficazes e uma estabilidade reduzida após o tratamento ortodôntico, devido à cicatrização prejudicada dos tecidos e ao aumento das atividades osteoclásticas (Bahirrah et al., 2019; Miresmaeili et al., 2015; Ibraheem e Nahidh, 2021).

Podemos constatar que os raros estudos realizados sobre a vitamina C concordam todos sobre seu efeito acelerador no MDIO. No entanto, algumas limitações devem ser superadas para confirmar esses resultados no futuro, tais como:

- Falta de dados clínicos humanos: Grande parte das pesquisas atuais sobre o efeito da vitamina C no MDIO provém de estudos realizados em modelos animais, principalmente ratos. Embora esses estudos forneçam indicações preliminares, os resultados podem não ser diretamente transponíveis para humanos devido às diferenças biológicas e fisiológicas.
- Complexidade das respostas biológicas: O MDIO envolve uma interação complexa entre diversos tipos celulares (osteoclastos, osteoblastos, células do ligamento periodontal) e processos biológicos regulados por vários fatores, incluindo a vitamina C.

Para entender completamente essas interações, são necessários estudos aprofundados e bem controlados, o que é frequentemente difícil de realizar na prática clínica.

- Extensão dos efeitos observados: Embora efeitos positivos da suplementação de vitamina C no MDIO tenham sido observados em alguns estudos, os mecanismos precisos pelos quais a vitamina C influencia o movimento dos dentes e a estabilização dos resultados ortodônticos ainda precisam ser elucidados. Os estudos existentes geralmente fornecem apenas uma compreensão parcial desses processos.

Em resumo, embora as pesquisas sobre a vitamina C no contexto ortodôntico mostrem promessas significativas, esses estudos enfrentam várias limitações metodológicas e biológicas. É necessária uma atenção contínua para melhor compreender e otimizar a sua utilização clínica na prática ortodôntica.

Finalmente, abordaremos a vitamina E. Os efeitos da vitamina E na formação e remodelação óssea têm despertado um interesse crescente na pesquisa ortodôntica. Esta vitamina parece desempenhar um papel importante na regulação dos processos biológicos envolvidos no movimento dos dentes, embora os estudos disponíveis apresentem resultados contraditórios. Segundo estudos, a vitamina E pode favorecer a formação óssea e prevenir a perda de cálcio (Sufarnap et al., 2020; Seong et al., 2022). Por exemplo, foi demonstrado que os ratos submetidos a uma dieta enriquecida com vitamina E apresentaram um aumento significativo no volume ósseo e na taxa de formação óssea de 65% em comparação ao grupo controle (Sufarnap et al., 2020). Esses resultados sugerem que a vitamina E poderia melhorar o processo de mineralização óssea ao estimular as células osteoblásticas, responsáveis pela formação do osso. Além disso, um estudo de Sufarnap et al. indicou que a suplementação com vitamina E não afetou o número de osteoclastos, o que significa que a reabsorção óssea não foi aumentada. Em contrapartida, o número de osteoblastos era significativamente maior, sugerindo que a vitamina E poderia melhorar a formação óssea sem inibir o movimento dentário (Sufarnap et al., 2020).

Outros estudos relataram efeitos diferentes. Seong et al. observaram que os ratos alimentados com uma dieta rica em vitamina E apresentaram um aumento no movimento dentário e no número de osteoclastos, com uma diminuição no volume ósseo no 14º dia de movimento dentário (Seong et al., 2022). Isso sugere que a vitamina E poderia aumentar a atividade osteoclástica, levando a uma reabsorção óssea maior.

Esse aumento na atividade osteoclástica poderia influenciar o remodelamento ósseo sob carga mecânica constante, como nos tratamentos ortodônticos. Em contrapartida, foi descoberto num estudo que a vitamina E aumentava o número de osteoblastos e tinha um efeito benéfico no metabolismo ósseo (Seong et al., 2022), contradizendo os resultados de Seong et al., que indicavam uma perda óssea devido à atividade osteoclástica aumentada. Os resultados divergentes dos estudos podem ser atribuídos a vários fatores, incluindo diferenças nos modelos animais utilizados, nas dosagens de vitamina E e nas durações de observação. Essas inconsistências destacam a necessidade de padronizar os protocolos de pesquisa e realizar mais estudos clínicos em humanos para confirmar os efeitos da vitamina E no MDIO. Além disso, seria pertinente conduzir pesquisas para explorar os mecanismos moleculares precisos pelos quais a vitamina E influencia os osteoblastos e os osteoclastos. Uma melhor compreensão desses mecanismos poderia permitir o desenvolvimento de estratégias terapêuticas otimizadas para usar a vitamina E no tratamento ortodôntico.

Em conclusão, embora a vitamina E mostre um potencial promissor para melhorar a formação óssea e acelerar o MDIO, mais pesquisas são necessárias para superar as limitações atuais e validar esses efeitos num contexto clínico.

IV. Conclusão

Os efeitos das vitaminas C, D e E sobre o movimento ortodôntico constituem um campo de investigação promissor, mas complexo. Os diversos estudos realizados até o momento fornecem informações valiosas, ao mesmo tempo em que revelam contradições e limitações que necessitam de maior investigação.

A vitamina D, amplamente estudada em animais, tem demonstrado efeitos significativos no MDIO, especialmente na aceleração da movimentação dentária. No entanto, os estudos em humanos, embora escassos, têm mostrado resultados contraditórios. Alguns estudos indicam que altas doses de vitamina D podem melhorar o MDIO, enquanto outros relatam atrasos ou nenhum impacto significativo. Essas divergências destacam a necessidade de protocolos padronizados e novos ensaios clínicos para confirmar esses efeitos em humanos.

A vitamina C, de acordo com os poucos estudos analisados, também parece acelerar o MDIO. Apesar destes resultados promissores, as limitações metodológicas e as variações nos desenhos dos estudos exigem uma investigação mais rigorosa para estabelecer orientações clínicas definitivas.

A vitamina E é a que apresenta resultados mais contraditórios. Alguns estudos sugerem que favorece a formação óssea e melhora o MDIO através do aumento da atividade osteoblástica, enquanto outros referem um aumento da atividade osteoclástica, levando à reabsorção óssea e ao atraso da MDIO. Estas divergências realçam a necessidade de metodologias de investigação padronizadas e de uma compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares envolvidos.

Concluindo, embora a investigação atual sugira que as vitaminas C, D e E têm o potencial de influenciar positivamente os resultados do tratamento ortodôntico, as variações nos resultados dos estudos realçam a necessidade de investigação adicional e mais abrangente. Esses estudos devem ter como objetivo esclarecer os papéis e mecanismos precisos dessas vitaminas na Ortodontia, a fim de orientar a prática clínica para melhorar o atendimento ao paciente.

V. Referencias bibliográficas

- Al-Attar, A., Abid, M., Dziedzic, A., Al-Khatieeb, M. M., Seppala, M., Cobourne, M. T., & Abed, H. (2021). The impact of calcitriol on orthodontic tooth movement: A cumulative systematic review and meta-analysis. **Applied Sciences*, 11*(19), 8882. <https://doi.org/10.3390/app11198882>
- Al-Attar, A., & Abid, M. (2022). The effect of vitamin D3 on the alignment of mandibular anterior teeth: A randomized controlled clinical trial. *International Journal of Dentistry*, 2022, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2022/6555883>
- Alikhani, M., Sangsuwon, C., Alansari, S., Nervina, J. M., & Teixeira, C. (2018). Biphasic theory: Breakthrough understanding of tooth movement. *Journal of the World Federation of Orthodontists*, 7(3), 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.ejwf.2018.08.001>
- Almoammar, K. A. (2018). Vitamin D and orthodontics: An insight review. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 10*, 165-170. <https://doi.org/10.2147/ccide.s157840>
- Asiry, M. A. (2018). Biological aspects of orthodontic tooth movement: A review of literature. *Al-Mi'galat Al-sa'udiyat Li-ulum Al-hayat*, 25(6), 1027-1032. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.03.008>
- Bahirrah, S., Nainggolan, L. I., & Pasaribu, P. (2019). Effect of vitamin C on tooth movement in terms of periodontal ligament space in guinea pigs. **Dentika*, 22*(2), 39-43. <https://doi.org/10.32734/dentika.v22i2.1677>
- Bolat, E., Esenlik, E., Öncü, M., Özgöçmen, M., Avunduk, M. C., & Yüksel, Ö. (2020). Evaluation of the effects of vitamins C and E on experimental orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 14(2), 131-137. <https://doi.org/10.34172/joddd.2020.0027>
- Charavet, C., & Gall, M. L. (2021). What are the main surgical and non-surgical techniques of the acceleration of orthodontic tooth movement? *Orthodontie Française*, 92(1), 115-128. <https://doi.org/10.1684/orthodfr.2021.36>
- Ciur, M. I., Zetu, I. N., Haba, D., Viennot, S., Bourgeois, D., & Andrian, S. (2016). Evaluation of the influence of local administration of vitamin D on the rate of orthodontic tooth movement. *PubMed*, 120(3), 694-699. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30148332>
- Diah, D., Prahasanti, C., Retno Puji Rahayu, R., & Utomo, H. (2021). Periodontists' and orthodontists' challenge in periodontal health: Role of vitamin D3 deficiency? *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 132-139
- Farzanegan, F., Nour, G. G., Mobarhan, M. G., & Rangrazi, A. (2023). Evaluation of the effect of oral vitamin D3 supplement on orthodontic tooth movement: A randomized clinical trial study. *Journal of Advanced Oral Research*, 14(2), 110-116. <https://doi.org/10.1177/23202068231177239>
- Feller, L., Schechter, I., Thomadakis, G., Fourie, J., & Lemmer, J. (2015). Biological events in periodontal ligament and alveolar bone associated with application of

orthodontic forces. *The Scientific World Journal*, 2015, 1-7.
<https://doi.org/10.1155/2015/876509>

- Ferrillo, M., Calafiore, D., Lippi, L., Agostini, F., Migliario, M., Invernizzi, M., Giudice, A., & De Sire, A. (2023). Role of vitamin D for orthodontic tooth movement, external apical root resorption, and bone biomarker expression and remodeling: A systematic review. *Daehan Ci 'gwa Gyojeong Haghoeji/The Korean Journal of Orthodontics*, 54(1), 26-47.
<https://doi.org/10.4041/kjod.2023.54.1.26>
- Gaitonde, K. M., Mani, S. A., & Gharat, N. (2016). A systematic review on the effects of various drugs which hamper or enhance orthodontic tooth movement. *International Journal of Medical and Health Sciences*, 5(4), 285-289.
https://www.ijmhs.net/articles/1475756269A_Systematic_Review_on_the_Effects_of_various_Drugs_which_hamper_or_enhance_Orthodontic_Tooth_Movement.pdf
- Graber, L. W., Vanarsdall, R. L., Vig, K. W. L., & Huang, G. J. (2016). *Orthodontics: Current principles and techniques* (6th ed.). Elsevier.
- Gratton, M., Londono, I., Rompré, P., Villemure, I., Moldovan, F., & Nishio, C. (2022). Effect of vitamin D on bone morphometry and stability of orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 162(6), e319-e327. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2022.08.019>
- Ibraheem, M. A., & Nahidh, M. (2021). Diet and orthodontics - A review. *Journal of Baghdad College of Dentistry, 33*(3), 30-38.
<https://doi.org/10.26477/jbcd.v33i3.2951>
- Jeon, H. H., Teixeira, H. S., & Tsai, A. (2021). Mechanistic insight into orthodontic tooth movement based on animal studies: A critical review. *Journal of Clinical Medicine, 10*(8), 1733. <https://doi.org/10.3390/jcm10081733>
- Kacprzak, A., & Strzecki, A. (2018). Methods of accelerating orthodontic tooth movement: A review of contemporary literature. *Dental and Medical Problems*, 55(2), 197-206. <https://doi.org/10.17219/dmp/90989>
- Kalra, A., Singh, K., Bolya, P., Yadav, A., Rajput, B., & Goswami, R. (2015). Various biological approaches to accelerate tooth movement during orthodontic treatment: A review. *International Journal of Current Research, 3*, 55-59..
- Khamlich, K., Bouchghel, L., Bourzgui, F., & Quars, F. E. (2023). The physiological and pharmaceutical aspects of the orthodontic tooth movement. *OAlib, 10*(05), 1-14.
<https://doi.org/10.4236/oalib.1109354>
- Jiang, N., Guo, W., Chen, M., Zheng, Y., Zhou, J., Kim, S. G., Embree, M. C., Song, K., Marão, H. F., & Mao, J. J. (2015). Periodontal ligament and alveolar bone in health and adaptation: Tooth movement. In *Frontiers of oral physiology/Frontiers of oral biology* (pp. 1-8). <https://doi.org/10.1159/000351894>

- Li, Y., Jacox, L. A., Little, S. H., & Ko, C. C. (2018). Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 34(4), 207-214. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.01.007>
- Maltha, J. C., & Kuijpers-Jagtman, A. M. (2023). Mechanobiology of orthodontic tooth movement: An update. *Journal of the World Federation of Orthodontists*, 12(4), 156-160. <https://doi.org/10.1016/j.ejwf.2023.05.001>
- Marahleh, A., Kitaura, H., Ohori, F., Noguchi, T., Nara, Y., Pramusita, A., Kinjo, R., Ma, J., Kanou, K., & Mizoguchi, I. (2021). Effect of TNF- α on osteocyte RANKL expression during orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Sciences*, 16(4), 1191-1197. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.03.006>
- Maulana, H., & Hikmah, N. (2023). The role of periodontal ligament remodeling on orthodontic tooth movement. *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies*, 3(11). <https://doi.org/10.47191/ijmscrs/v3-i11-18>
- Miresmaeili, A., Mollaei, N., Azar, R., Farhadian, N., & Kashani, K. M. (2015). Effect of dietary vitamin C on orthodontic tooth movement in rats. *DOAJ: Directory of Open Access Journals*, 12(6), 409-413. <https://doaj.org/article/06ed8d2f7c9c415aa6138d9faf007e7>
- Motoji, H., To, M., Hidaka, K., & Matsuo, M. (2020). Vitamin C and eggshell membrane facilitate orthodontic tooth movement and induce histological changes in the periodontal tissue. *Journal of Oral Biosciences*, 62(1), 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.job.2020.01.006>
- Nettelhoff, L., Grimm, S., Jacobs, C., Walter, C., Pabst, A. M., Goldschmitt, J., & Wehrbein, H. (2015). Influence of mechanical compression on human periodontal ligament fibroblasts and osteoblasts. *Clinical Oral Investigations*, 20(3), 621-629. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1542-0>
- Nevesny, C. (2017). Le traitement orthodontique : peut-on réellement l'accélérer ? *Orthodontie Française*.
- Nugraha, A. P., Khoswanto, C., & Kriswandini, I. L. (2022). The involvement of damage-associated molecular pattern and resolution-associated molecular pattern in alveolar bone remodeling during orthodontic tooth movement: Narrative review. *Teikyo Medical Journal*, 45, 3799-3808
- Omi, M., & Mishina, Y. (2022). Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling. *Genesis*, 60(8-9). <https://doi.org/10.1002/dvg.23490>
- Proffit, W. R., Fields, H. W., Jr., & Larson, B. (2019). *Contemporary Orthodontics* (6th ed.). Elsevier.
- Pulikkottil, V. J., Lakshmanan, L., Varughese, S. T., Shamanna, P. U., Goyal, N., Thomas, B. S., & Ahmed, M. G. (2019). Effect of vitamin D on canine distalization and alveolar bone density using multi-slice spiral CT: A randomized controlled trial.

The Journal of Contemporary Dental Practice, 20(12), 1430-1435.
<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2698>

- Sagar, S., Ramani, P., Yuwanati, M., Moses, S., & Ramalingam, K. (2024). Role of 1,25 dihydroxycholecalciferol on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic review. *International Journal of Orthodontic Rehabilitation*, 14(4), 19-32.
<https://doi.org/10.56501/intjorthodrehabil.v14i4.877>
- Sangle, R., Parab, M., Gujare, A., Dhattrak, P., & Deshmukh, S. (2023). Effective techniques and emerging alternatives in orthodontic tooth movement: A systematic review. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 20, 100274.
<https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100274>
- Shetty, A., Patil, A. K., R, N. A., & Sandhu, P. K. (2015). Local infiltration of vitamin D3 does not accelerate orthodontic tooth movement in humans: A preliminary study. *The Angle Orthodontist*. <https://doi.org/10.2319/122214-935.1>
- Schlienger, J. L. (2022, Novembre). Mieux comprendre le monde des vitamines. *VIDAL*.
<https://www.vidal.fr/actualites/29938-mieux-comprendre-le-monde-des-vitamines.html>
- Schlienger, J.-L. (2022, décembre). Traiter les carences vitaminiques aujourd'hui. *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/actualites/29986-traiter-les-carences-vitaminiques-aujourd-hui.html>
- Seong, C., Chen, P., Kalajzic, Z., Mehta, S., Sharma, A., Nanda, R., Yadav, S., & Dutra, E. H. (2022). Vitamin E enriched diet increases the rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 161(5), 687-697.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2020.10.033>
- Seth, R. (2018). Modulators for orthodontic tooth movement. *International Journal of Contemporary Dental and Medical Reviews*.
<https://doi.org/10.15713/ins.ijcdmr.143>
- Shoji-Matsunaga, A., Ono, T., Hayashi, M., Takayanagi, H., Moriyama, K., & Nakashima, T. (2017). Osteocyte regulation of orthodontic force-mediated tooth movement via RANKL expression. *Scientific Reports*, 7(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-09326-7>
- Silva, C. (2007). *O Movimento Dentário Ortodôntico* (1st ed.). WFormo Design Publicidade e Comunicação, Lda.
- Sivarajan, S., Vallabhan, C. G., Aboobacker, S., Vijayan, V., Samuel, A., & Cherian, N. M. (2014). An overview on osteoclast regulation during orthodontic tooth movement. *International Journal of Orthodontic Rehabilitation*, 2, 56-59.
- Sufarnap, E., Siregar, D., & Lindawati, Y. (2020). Effect of vitamin E supplementation on orthodontic tooth movement in Wistar rats: A preliminary study. *F1000Research*, 9, 1093. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25709.3>
- Tashkandi, N. (2019). Association of vitamin D (1,25OHD, 25OHD and vitamin D binding protein) and alkaline phosphatase with orthodontic tooth movement and osteoblast function. Retrieved from <https://open.bu.edu/handle/2144/37022>

- Tripuwabhut, K. (2014). Inflammatory responses of immune cells and osteoblasts in orthodontically-induced bone remodeling and root resorption: In vitro and in vivo studies. Retrieved from <https://bora.uib.no/bora-xmlui/bitstream/1956/8759/1/thesis-2014-Polbhat-Tripuwabhut.pdf>
- Vâță, L.-I. (2020). The influence of orthodontic forces on bone remodeling mediated by cellular response: A review. *International Journal of Medical Dentistry*, 24, 45-51.
- VIDAL. (2016). Vitamine E - Complément alimentaire. VIDAL. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-e-tocopherols-tocotrienols.html>
- VIDAL. (2023). Complément alimentaire : vitamine D. VIDAL. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-d-calciferols.html>
- Yamaguchi, M., & Fukasawa, S. (2021). Is inflammation a friend or foe for orthodontic treatment? Inflammation in orthodontically induced inflammatory root resorption and accelerating tooth movement. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2388. <https://doi.org/10.3390/ijms22052388>
- Yee, J. A., Türk, T., Elekdağ-Türk, S., Cheng, L. L., & Darendeliler, M. A. (2009). Rate of tooth movement under heavy and light continuous orthodontic forces. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(2), 150.e1-150.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.06.027>
- Zamanian, M. Y., Golmohammadi, M., Vadiyan, F. V., Almulla, A. A., Vadiyan, D. E., Morozova, N. S., Alkadir, O. K. A., Kareem, A. H., & Alijani, M. (2024). A narrative review of the effects of vitamin D3 on orthodontic tooth movement: Focus on molecular and cellular mechanisms. *Food Science & Nutrition*, 12(5), 3164-3176. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4035>